

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

WWW.SURG-ENDOJOURNALS.RU



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



Том
Volume

17

Выпуск
Issue

1

2023



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Эндокринная хирургия

Том 17, №1

Январь-Март

2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,800

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 03.05.2023 г.
Подписано в печать 10.07.2023 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Издание зарегистрировано Комитетом
Российской Федерации по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС7761849 от 25.05.15.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.М. АРТЕМОВА, д.м.н.
Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н., профессор
Г.А. БЕЛЯКОВ, к.м.н.
А.В. ВОРОНЦОВ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
И.А. ЕРОШКИН, д.м.н., профессор
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
О.В. РЕМИЗОВ, д.м.н., профессор
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н., профессор
В.Н. СМОРЩОК, к.м.н.
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.Н. БУБНОВ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
К. КАРАВАДЖИ, профессор (Италия);
В.О. ОЛЬШАНСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«ENDOCRINE SURGERY»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021

0.800

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117292

E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com

WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Endocrine Surgery

Vol. 17 Issue 1 January-March 2023

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD

CHAIRMAN

DEDOV I.I., MD, PhD, academician of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

ARTEMOVA A.M., MD, PhD
BEL'TSEVICH D.G., MD, PhD, professor
BELYAKOV G.A., MD, PhD
VORONTSOV A.V., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
EROSHKIN I.A., MD, PhD, professor
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
REMIZOV O.V., MD, PhD, professor
SLEPTSOV I.V., MD, PhD, professor
SMORSHCHOK V.N., MD, PhD
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS

EDITORIAL BOARD

V.ZH. BRZHEZOVSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
A.N. BUBNOV, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
A.V. EGOROV, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
K. KARAVADZHI, MD, PhD, professor (Italy);
V.O. OL'SHANSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
V.G. POLYAKOV, MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
A.F. ROMANCHISHEN, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
S.S. KHARNAS, MD, PhD, professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

К 100-ЛЕТИЮ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ		TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE
--	--	--

И.В. Ким, Н.Ф. Нуралиева

Kim I.V., Nuralieva N.F.

**К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
ОЛЕГА ВЛАДИМИРОВИЧА НИКОЛАЕВА (1903–1980 ГГ.)**

4

**TO THE 120TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR
OLEG V. NIKOLAEV (1903–1980)**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		ORIGINAL STUDY
---------------------------	--	----------------

И.В. Слепцов, Р.А. Черников, А.А. Пушкарук,
И.В. Саблин, Т.А. Тиллоев, Н.И. Тимофеева,
К.А. Герасимова, Д.М. Бузанаков, Ш.Ш. Шихмагомедов,
С.А. Алексеева, А.Н. Бубнов, Я.А. Осокина,
М.В. Любимов

7

**ТИРЕОИДЭКТОМИЯ БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ (ТФТ, МЕДИАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДЭКТОМИЯ): ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
РЕЗУЛЬТАТОВ 259 ОПЕРАЦИЙ И ПРИНЦИПЫ
ВЫПОЛНЕНИЯ**

Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Pushkaruk A.A.,
Sablin I.V., Tilloev T.A., Timofeeva N.I., Gerasimova K.A.,
Buzanakov D.M., Shikmagomedov S.S., Alekseeva S.A.,
Bubnov A.N., Osokina Y.A., Liubimov M.V.
**TENSION-FREE THYROIDECTOMY (TFT, MEDIAL
THYROIDECTOMY) — A PROSPECTIVE STUDY: SURGICAL
TECHNIQUE AND RESULTS OF 259 OPERATIONS**

А. Шевэ, Д.Г. Бельцевич, А.Р. Елфимова, Д.А. Деркач,
А.Н. Романова, А.К. Эбзеева

20

**ОДНОСТОРОННЯЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ
ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ
ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Chevais A., Beltsevich D.G., Elfimova A.R., Derkach D.A.,
Romanova A.N., Ebzeeva A.K.
**UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY BILATERAL
MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA**

Г.В. Семикова, С.В. Дора, З.В. Швец, Е.А. Кульчицкая,
А.Р. Волкова

30

**ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА
НА МЕНСТРУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ОВАРИАЛЬНЫЙ
РЕЗЕРВ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ**

Semikova G.V., Dora S.V., Shvets Z.V., Kulchitskaya E.A.,
Volkova A.R.
**INFLUENCE OF SLEEVE GASTRECTOMY ON MENSTRUAL
FUNCTION AND OVARIAN RESERVE IN PATIENTS WITH
OBESITY**

ОБЗОР		REVIEW
-------	--	--------

Д.А. Салимгереева, И.Ю. Фейдоров, И.Е. Хатьков
**РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СО СПОРАДИЧЕСКИМИ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИМИ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Т1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

35

Salimgereeva D.A., Feidorov I.Y., Khatkov I.E.
**PANCREATIC RESECTIONS OR OBSERVATION IN
MANAGEMENT OF SPORADIC NON-FUNCTIONING STAGE
T1 NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS (PNET)
(LITERATURE REVIEW)**

НЕКРОЛОГ		OBITUARY
----------	--	----------

Т.Б. Дубошина, В.Л. Мещеряков, С.В. Капралов,
В.В. Якубенко, Э.В. Амиров, И.А. Турлыкова,
Я.Е. Ванжа
**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ
В САРАТОВЕ: ПРОФЕССОР МЫШКИН К.И. — ОСНОВАТЕЛЬ
ШКОЛЫ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ**

42

Duboshina T.B., Meshcheryakov V.L., Kapralov S.V.,
Yakubenko V.V., Amirov E.V., Turlykova I.A., Vanzha Y.E.
**THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF ENDOCRINE
SURGERY IN SARATOV: PROFESSOR MYSHKIN K.I. IS THE
FOUNDER OF THE SCHOOL OF ENDOCRINE SURGERY**

И.В. Ким

Kim I.V.

**ПАМЯТИ БОНДАРЕНКО ВЛАДИМИРА ОЛЕГОВИЧА
(07.06.1960–15.08.2022)**

48

**IN MEMORY OF VLADIMIR O. BONDARENKO
(07.06.1960–15.08.2022)**

**К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ОЛЕГА ВЛАДИМИРОВИЧА
НИКОЛАЕВА (1903–1980 ГГ.)**

© И.В. Ким*, Н.Ф. Нуралиева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

TO THE 120TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR OLEG V. NIKOLAEV (1903–1980)

© Ilya V. Kim*, Nurana F. Nuralieva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Рисунок 1.** Олег Владимирович Николаев (1903–1980).

Олег Владимирович Николаев (рис. 1) родился 5 марта 1903 г. в Казани, в семье врача. В 1924 г. окончил медицинский факультет Первого Московского государственного университета [1]. Еще будучи студентом, получил блестящую общебиологическую подготовку под руководством профессора Н.К. Кольцова, а в дальнейшем много и плодотворно работал с академиком Н.Н. Бурденко в общей и нейрохирургии. Однако основное свое призвание О.В. Николаев нашел в эндокринологии, проявив себя не только как блестящий клиницист-хирург, но и как глубокий исследователь.

Началу «эндокринологического призвания» послужили экспедиции в долину реки Заравшан (1930) и на Южный Урал (1931) в качестве хирурга по изучению проблемы эндемического зоба. В 1932 г., обобщив опыт экспериментальных клинико-морфологических исследований, О.В. Николаев опубликовал работу о роли йодной недостаточности в этиологии эндемического зоба, которая послужила основой для разработки основных направлений противоэндемических мероприятий в Советском Союзе. Дальнейшие экспедиции по изучению эндемического зоба (в Забайкалье, Ойротию, Северную Осетию, Кабардино-Балкарию, Хакасию и др.) послужили основой для докторской диссертации «Материалы к патогенезу и этиологии эндемического зоба», которая успешно защищена в 1938 г. Звание профессора было присвоено О.В. Николаеву в 1941 г.

Возглавив хирургическое отделение (рис. 2) в Государственном институте экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР (в дальнейшем переименованного во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии) в 1931 г., О.В. Николаев начал развивать различные области хирургии желез внутренней секреции. Им разработана оригинальная методика субфасциальной резекции щитовидной железы при болезни Грейвса, получившей широкое распространение как с Советском Союзе, так и за рубежом, разработаны методы предоперационной подготовки больных с тиреотоксикозом. Им же начато хирургическое лечение опухолей коры и мозгового вещества надпочечников (в 1940 г. О.В. Николаевым успешно удалена феохромоцитома, в то время — третья успешная операция в Советском Союзе), хирургическое лечение инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы (в 1950 г. — вторая успешная операция в стране по поводу инсулиномы, выполнена О.В. Николаевым). Предложен оригинальный способ экстраперитонеального удаления инсулином при расположении их в хвосте поджелудочной железы. Накоплен уникальный опыт диагностики и хирургического лечения болезни Иценко–Кушинга, опухолей хромаффинной ткани, гиперпаратиреоза.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



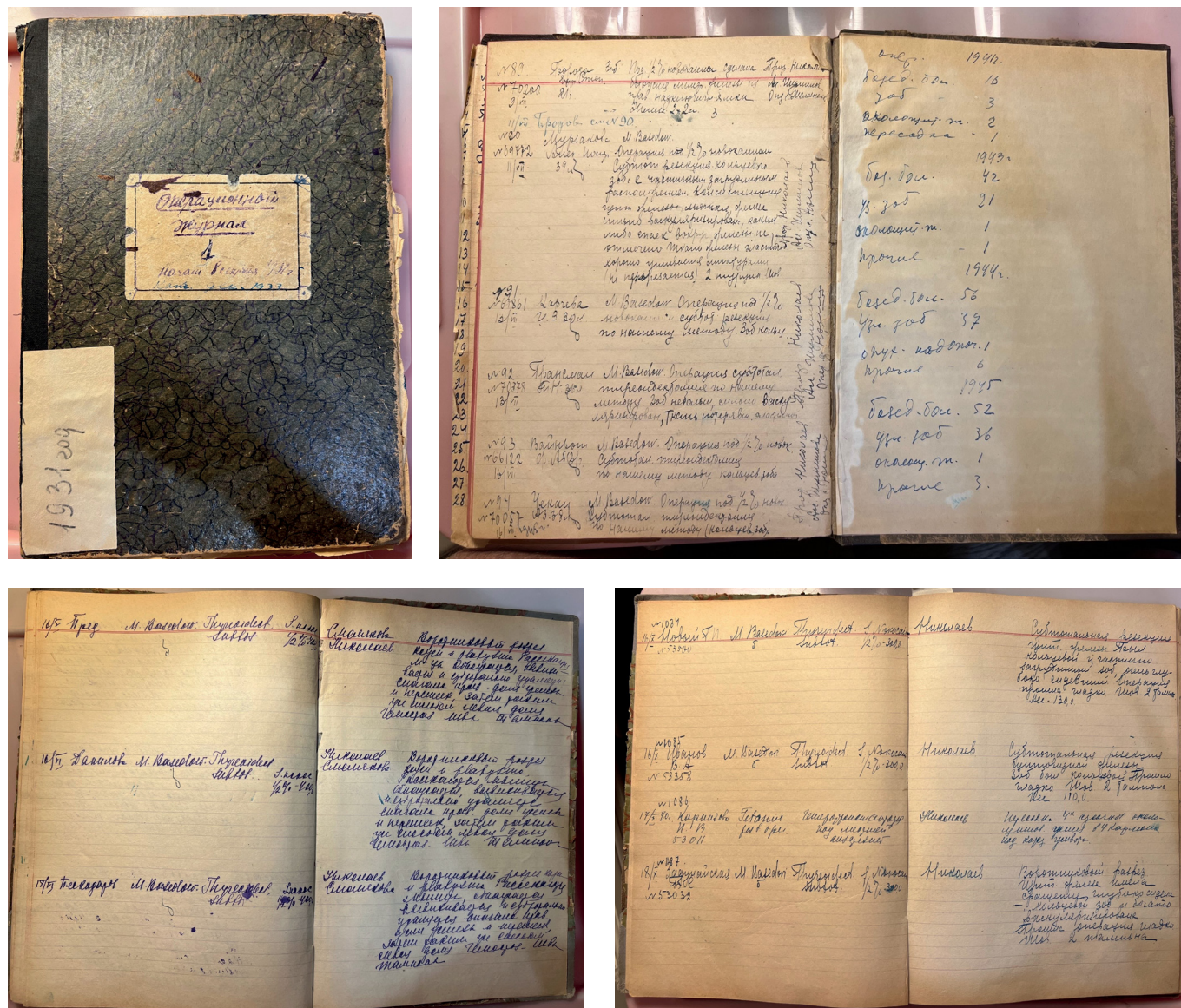


Рисунок 2. Операционный журнал хирургического отделения Государственного института экспериментальной эндокринологии.

Олег Владимирович внес значительный основополагающий вклад в становление и развитие эндокринной хирургии как отдельного хирургического направления на стыке двух специальностей — эндокринологии и хирургии. Стоит отметить выдающуюся роль профессора Николаева О.В. в разностороннем подходе к фундаментальному изучению эндокринных заболеваний, в их диагностике, хирургическом лечении, разработке принципов профилактики. Его всеобъемлющий подход к эндокринным заболеваниям реализован в более чем 250 научных работах, в том числе в основополагающих монографиях на тот период развития мировой медицинской науки, таких как: «Эндемический зоб», 1939, «Хирургия эндокринной системы», 1952, «Гормонально-активные опухоли надпочечника», 1963, «Феохромоцитома», 1965, «Инсулома», 1968, «Кортикостерома», 1970, «Гиперпаратиреоз», 1974. В 1965 г. Николаев О.В. получил почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР [2].

С 1936 по 1941 г. О.В. Николаев был ответственным секретарем журнала «Проблемы эндокринологии». С 1955 по 1965 г. — главным редактором журнала «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии». В 1967 г. избран председателем Московского общества эндокринологов.

Под его руководством защищено 10 докторских и 22 кандидатские диссертации.

За заслуги перед Отечеством О.В. Николаев награжден высшей наградой СССР — Орденом Ленина, орденом «Знак Почета», медалями, значком «Отличнику здравоохранения», Золотой медалью ВДНХ, ему присвоено звание Заслуженного деятеля науки РСФСР.

Николаев О.В. воспитал плеяду талантливых хирургов — К.Н. Казеева, В.И. Керцмана, Э.Н. Базарову, В.И. Богданова, А.П. Калинина и др. Однако именно Олегом Владимировичем были заложены основы современной отечественной эндокринной хирургии, в дальнейшем разрабатываемые его учениками [3]. Можно с уверенностью сказать, что Олег Владимирович Николаев создал отечественную школу эндокринных хирургов, а отделение, возглавляемое им более 40 лет, фактически являлось базой усовершенствования врачей по хирургической эндокринологии.

Хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ продолжает традиции, заложенные О.В. Николаевым, и хранит память о выдающемся профессоре, увековеченную в музее ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Большая медицинская энциклопедия [в 30 т]. 3-е изд. / Под ред. Петровский Б.В., АМН СССР. — М.: Советская энциклопедия; 1988. [Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija [v 30 t.]. 3-e izd. Ed. by Petrovskij B.V., AMN SSSR. — Moscow: Sovetskaja jenciklopedija; 1988. (In Russ.)].
2. Мельниченко Г.А. Развитие эндокринологии в России (90-летие Российской ассоциации эндокринологов) // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №1. — С. 4-10. [Melnichenko GA. The development of endocrinology in Russia (On the occasion of the 90th anniversary of the Russian Association of Endocrinologists). *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):4-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156114-10>
3. Смирнова О.М. Реплика на статью Романчишена А.Ф. и Вабалайте К.В. «Зарождение, развитие хирургии щитовидной железы в России в XIX–начале XX века и в настоящее время», опубликованную в журнале «Эндокринная хирургия», 2014, №1 // Эндокринная хирургия. — 2014. — Т. 8. — №2. — С. 27-28. [Smirnova OM. Review article Romanchishen AF, Vabalayte KV. "Russian Thyroid Surgery Origin, Development in XIX — Beginning of XX Century and Present Time" (2014, №1). *Endocrine Surgery*. 2014;8(2):27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2014227-28>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: NNurana@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким И.В., Нуралиева Н.Ф. К 120-летию со дня рождения профессора Олега Владимировича Николаева (1903–1980 гг.) // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 4-6. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12801>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim IV, Nuralieva NF. To the 120th anniversary of the birth of Professor Oleg Vladimirovich Nikolaev (1903–1980). *Endocrine surgery*. 2023;17(1):4-6. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12801>

ТИРЕОИДЭКТОМИЯ БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ (TFT, МЕДИАЛЬНАЯ ТИРЕОИДЭКТОМИЯ): ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 259 ОПЕРАЦИЙ И ПРИНЦИПЫ ВЫПОЛНЕНИЯ



© И.В. Слепцов^{1,2*}, Р.А. Черников^{1,2}, А.А. Пушкарук^{1,2}, И.В. Саблин^{1,2}, Т.А. Тиллоев¹, Н.И. Тимофеева¹, К.А. Герасимова¹, Д.М. Бузанаков¹, Ш.Ш. Шихмагомедов¹, С.А. Алексеева¹, А.Н. Бубнов¹, Я.А. Осокина³, М.В. Любимов¹

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Одной из важнейших задач при проведении операций на щитовидной железе является предотвращение развития специфических осложнений — нарушения функции гортанных нервов и гипопаратиреоза. На решение данной задачи направлено значительное число технических решений, внедренных в клиническую практику в последние годы.

ЦЕЛЬ. Оценка результатов применения альтернативной методики проведения операции на щитовидной железе — медиальной тиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Были прооперированы 270 пациентов с заболеваниями щитовидной железы с использованием методики TFT в объеме геми- или тиреоидэктомии с или без шейной лимфаденэктомии. Выборка пациентов была сплошной. Всем пациентам до операции и в 1-е послеоперационные сутки производилась УЗ- либо видеоларингоскопия. Пациентам, перенесшим полное удаление ткани щитовидной железы, выполнялись анализ крови на паратгормон и ионизированный кальций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для гемитиреоидэктомии длительность операций не изменилась. В группе пациентов с узлами размером до 30 мм длительность операции увеличилась. Также увеличение времени операции отмечено при выполнении тиреоидэктомии. Односторонний парез гортани зарегистрирован у 6 (2,3%) пациентов, или 1,7% числа возвратных гортанных нервов в зоне риска. Риск удаления околощитовидной железы (ОЩЖ) составил 0,39% числа операций и 0,14% числа ОЩЖ в зоне риска. Снижение уровня паратгормона в 1-е сутки после операции отмечено у 11,5% пациентов. Развитие послеоперационной гематомы было отмечено у 1 пациентки (0,39%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Методика проведения операции на щитовидной железе с медиальным доступом к возвратному гортанному нерву и ОЩЖ выполнима у подавляющего большинства пациентов с заболеваниями щитовидной железы, требующими хирургического лечения, и показывает высокую безопасность и ряд преимуществ перед традиционным методом выполнения операций на щитовидной железе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медиальная тиреоидэктомия; методика тиреоидэктомии; осложнения после тиреоидэктомии.

TENSION-FREE THYROIDECTOMY (TFT, MEDIAL THYROIDECTOMY) — A PROSPECTIVE STUDY: SURGICAL TECHNIQUE AND RESULTS OF 259 OPERATIONS

© Ilya V. Sleptsov^{1,2*}, Roman A. Chernikov^{1,2}, Alexander A. Pushkaruk^{1,2}, Ilya V. Sablin^{1,2}, Tillo A. Tilloev¹, Natalia I. Timofeeva¹, Kseniia A. Gerasimova¹, Dmitrii M. Buzanakov¹, Shamil Sh. Shikhmagomedov¹, Svetlana A. Alekseeva¹, Alexander N. Bubnov¹, Yana A. Osokina³, Mikhail V. Liubimov¹

¹Saint-Petersburg State University Hospital, 154, Fontanka river embankment, Saint-Petersburg, Russia

²North-West Center of Endocrinology and Endocrine Surgery, Saint-Petersburg, Russia

³North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov Healthcare Ministry of Russian Federation

BACKGROUND: One of the most important tasks in thyroid surgery is to prevent the development of specific complications — laryngeal nerve dysfunction and hypoparathyroidism. A significant number of technical solutions introduced into clinical practice in recent years are aimed at solving this problem.

AIM: To evaluate the results of an alternative technique of thyroid surgery — medial thyroidectomy.

MATERIALS AND METHODS: 270 patients with thyroid diseases were operated on using tension free thyroidectomy technique in the volume of hemi- or thyroidectomy with or without cervical lymphadenectomy. The selection of patients was continuous. All patients underwent ultrasound or videolaryngoscopy before the operation and on the 1st postoperative day. Patients who underwent thyroidectomy underwent blood analysis for parathormone and blood analysis for ionized calcium.

RESULTS: For hemithyroidectomy the duration of surgery did not change. In the group of patients with nodes up to 30 mm the duration of surgery increased. An increase in the operation time was also noted for thyroidectomy. Unilateral laryngeal

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

paresis was registered in 6 (2.3%) patients or 1.7% of the number of recurrent laryngeal nerves in the risk area. The risk of parathyroid gland (PTG) removal was 0.39% of the number of operations and 0.14% of the number of PTG in the risk area. Decrease in the level of parathormone in the first day after surgery was noted in 11.5% of patients. The development of post-operative hematoma was noted in 1 patient (0.39%).

CONCLUSION: The technique of thyroid surgery with medial access to the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands is feasible in the vast majority of patients with thyroid diseases requiring surgical treatment and shows high safety and a number of advantages over the traditional method of thyroid surgery.

KEYWORDS: tension-free thyroidectomy; TFT; thyroidectomy technique; thyroidectomy complications.

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из важнейших задач при проведении операций на щитовидной железе (ЩЖ) является предотвращение развития специфических осложнений — нарушения функции гортанных нервов и гипопаратиреоза. На решение данной задачи направлено значительное число технических решений, внедренных в клиническую практику в последние годы, — интраоперационного нейромониторинга, флюоресцентной визуализации околощитовидных желез (ОЩЖ) и методов оценки их перфузии. Вместе с тем публикуемые результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что радикального изменения вероятности развития осложнений так и не произошло. Одной из возможных причин подобного факта является использование хирургами всех стран одной и той же методики проведения операции, принципы которой были заложены еще Теодором Кохером. В основе данной операции лежит латеральный доступ к сосудам ЩЖ и возвратному гортанному нерву.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов применения альтернативной методики проведения операции на ЩЖ — медиальной тиреоидэктомии (тиреоидэктомии без натяжения, tension-free thyroidectomy, TFT).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия.

Время исследования. Исследование проведено в период с августа 2021 г. по июль 2022 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

За данный период 270 пациентов с заболеваниями ЩЖ были прооперированы одним хирургом с использованием методики TFT.

Критерии включения: первичная операция на ЩЖ, повторная операция на ЩЖ при отсутствии у пациентов гипопаратиреоза и нарушения функции гортанных нервов после первичного вмешательства.

Критерии исключения: наличие предоперационного нарушения функции возвратных гортанных нервов (ВГН) и ОЩЖ, сопутствующего первичного гиперпаратиреоза, возраст пациента до 18 лет, наличие у пациента анапластической карциномы ЩЖ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

В группе включения выборка пациентов была сплошной — всем пациентам проводилась операция по методике TFT, независимо от диагноза, возраста, пола и других клинических параметров.

Показания к операции представлены в таблице 1.

Объем операции представлен в таблице 2.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования:

- одноцентровое;
- интервенционное;
- одномоментное (пациенты наблюдаются однократно);
- проспективное:
 - срок наблюдения пациентов: до 2 нед после операции.

Ларингоскопия производилась всем пациентам до операции и в 1-е послеоперационные сутки. Выполнялась ультразвуковая ларингоскопия. При отсутствии сонографической визуализации голосовых складок или

Таблица 1. Показания к операции

Диагноз	Кол-во пациентов	%
Фолликулярная опухоль ЩЖ	94	36,3
Папиллярная карцинома ЩЖ	127	49,0
Медуллярная карцинома ЩЖ	5	1,9
Диффузный токсический зоб	22	8,5
Узловой токсический зоб	1	0,4
Полинодозный токсический зоб	7	2,7
Полинодозный эутиреоидный зоб	3	1,2
Итого	259	100

Таблица 2. Объем оперативных вмешательств

Операция	Кол-во пациентов	%
Гемитиреоидэктомия	115	44,4
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	54	20,8
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция, боковая шейная лимфодиссекция	3	1,2
Тиреоидэктомия	51	19,7
Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	25	9,7
Тиреоидэктомия, центральная и односторонняя боковая шейная лимфодиссекция	11	4,2
Итого	259	100

выявлении нарушения их подвижности выполнялась эндоскопическая ларингоскопия (гибкий эндоскоп 4 мм, видеофиксация).

Пациентам, перенесшим полное удаление ткани ЩЖ, выполнялись анализ крови на паратгормон (ПТГ) через 1 ч и в 1-е сутки после операции, анализ крови на ионизированный кальций в 1-е сутки после операции. При снижении уровня ПТГ контрольный анализ крови на ПТГ, ионизированный кальций проводился также через 14, 30, 90 дней после операции.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Операции проводились под эндотрахеальным наркозом. Операционная бригада включала 2 хирургов, при проведении боковой шейной лимфодиссекции — 3 хирургов.

Методика операции заключалась в следующем (рис. 1).

После рассечения кожи обнажалась ЩЖ. Медиальные пучки грудино-щитовидной мышцы рассекались гармоническим скальпелем на расстоянии 1 см от линии крепления мышцы к щитовидному хрящу для облегче-

ния визуализации сосудов верхнего полюса ЩЖ. Производилось пересечение перешейка ЩЖ, после чего с помощью режима биполярного резания полностью рассекалась связка Берри. Во время рассечения связки положение ВГН контролировалось с использованием нейромониторинга (амплитуда стимулирующего сигнала 5 мА). Задние отделы связки Берри рассекались с использованием электрокоагуляции, клипирования либо перевязки сосудов. После полной мобилизации ЩЖ от трахеи и связки Берри производилось рассечение терминальных ветвей нижней щитовидной артерии, кровоснабжающих ткань железы. Верхняя ОЩЖ мобилизовалась с медиальной стороны от верхнего полюса доли железы с сохранением анастомоза между верхней и нижней околощитовидными артериями в тех случаях, когда анастомоз визуализировался. Нижняя ОЩЖ мобилизовалась с сохранением дренирующих железу вен, проходящих по медиальной и латеральной поверхностям тимуса. После полного отделения ОЩЖ от ЩЖ последняя выводилась в рану, начиная от нижнего полюса. Доля ЩЖ оттягивалась вниз, что приводило к увеличению расстояния между перстне-щитовидной мышцей и краем верхнего

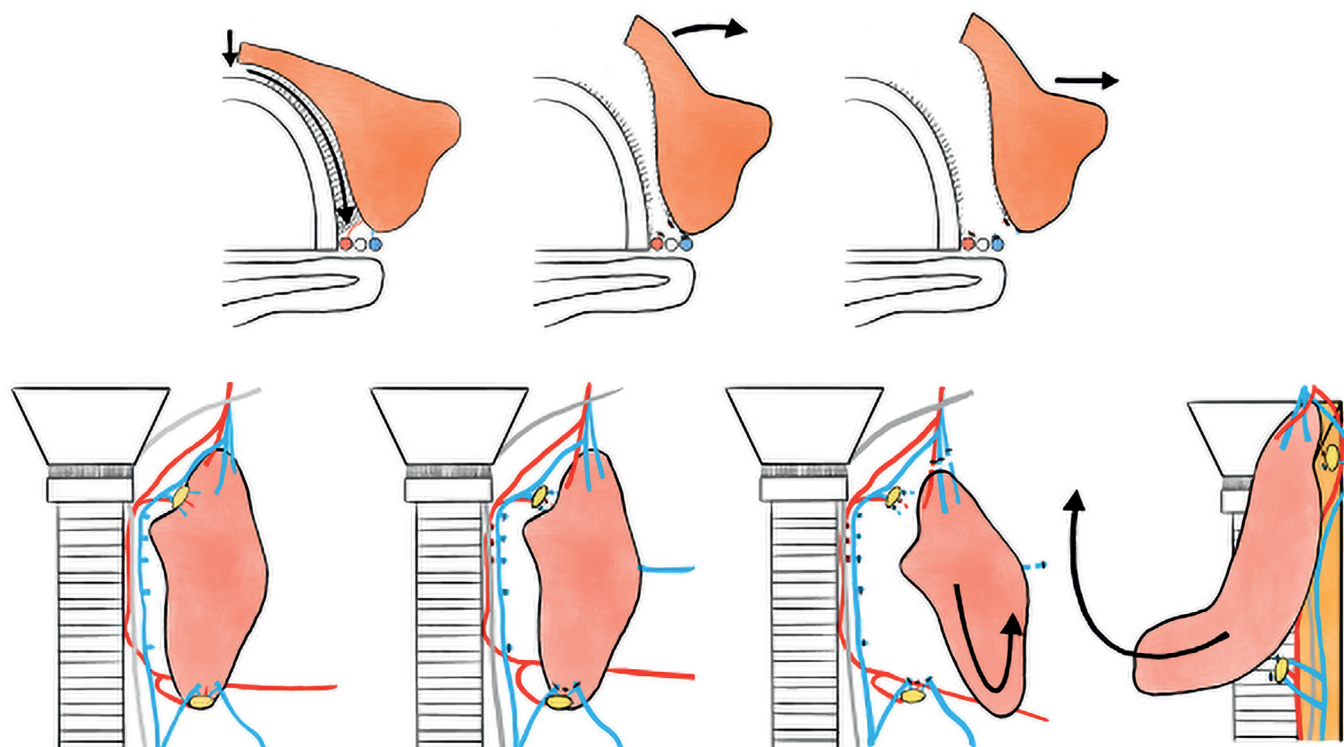


Рисунок 1. Этапы выполнения операции по методике TFT.

полюса ЩЖ. Выполнялся поиск наружной ветви верхнего гортанного нерва с использованием нейромониторинга. После нахождения нерва выполнялось пересечение сосудов верхнего полюса ЩЖ (с помощью ультразвукового гармонического скальпеля или традиционным методом после лигирования).

При проведении центральной шейной лимфодиссекции использовалась методика с сохранением верхних рогов тимуса. Центральная шейная лимфодиссекция проводилась до удаления ткани ЩЖ. При выполнении боковой шейной лимфодиссекции данный этап выполнялся первым, до манипуляций в центральной зоне шеи.

Контроль функции гортанных нервов проводился по стандартному протоколу:

- V1 — контроль функции блуждающего нерва до операции;
- R1 — контроль функции возвратного нерва до операции;
- R2 — контроль функции возвратного нерва после операции;
- V2 — контроль функции блуждающего нерва после операции.

Функция наружной ветви верхнего гортанного нерва контролировалась путем электростимуляции до и после операции.

Методы

Способы определения критериев включения — изучение данных предоперационного обследования: УЗИ ЩЖ, компьютерная томография шеи и верхнего средостения, тонкоигольная аспирационная биопсия узлов ЩЖ, сцинтиграфия ЩЖ, анализы крови на тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, антитела к рецептору тиреотропного гормона, кальцитонин.

УЗИ ЩЖ производилось на аппаратах экспертного класса.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узлов ЩЖ производилась под контролем УЗИ при наличии узлов 1 см или большего размера. Цитологический материал оценивался по классификации Bethesda.

При возможности четкой ультразвуковой визуализации голосовых складок выполнялась ультразвуковая ларингоскопия. У пациентов с кальцинированными хрящами гортани выполнялась эндоскопическая ларингоскопия.

Оценка уровня ионизированного кальция крови выполнена с использованием анализатора EasyLight Calcium, уровня ПТГ — с использованием анализатора DiaSorin Liaison XL.

В ходе операции использовались бинокулярные лупы Univet (увеличение 2.5x), налобный осветитель Dr. Kim, нейростимулятор Inomed C2, электрокоагулятор ERBE VIO3, ультразвуковой гармонический скальпель Ethicon Harmonic, титановые клипсы 3 и 10 мм Grena.

Статистический анализ

Статистические методы не применялись.

Этическая экспертиза

Комитетом по биомедицинской этике КВМТ им. Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) СПбГУ вынесено заключение об одобрении проведения одноцентрового клинического исследования «Усовершенствование методики тиреоидэктомии», номер протокола 07-1/21 от 20.07.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После коррекции путем применения критериев исключения в группе исследования находился 261 пациент.

Выполнение операции по методике TFT оказалось возможным во всех случаях, кроме двух. В двух случаях плотность задних отделов связки Берри в зоне входа ВГН в гортань оказалась настолько высокой, что было принято решение о переходе на стандартную методику операции после глубокой мобилизации медиальной поверхности доли ЩЖ от трахеи. Данные пациенты были исключены из анализа.

Окончательную группу исследования составили 259 пациентов — 210 (81,1%) женщин и 49 (18,9%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 45 лет (± 13).

Средняя длительность оперативных вмешательств приведена в таблице 3.

Анализ динамики изменения длительности различных операций показал его отсутствие с течением времени для гемитиреоидэктомии (рис. 2), при этом в группе пациентов с узлами размером до 30 мм длительность операции с течением времени даже увеличилась (рис. 3).

Аналогичные результаты, показывающие нарастание длительности операции с течением времени, были получены и в группе пациентов, которым проводилась тиреоидэктомия (рис. 4).

Таблица 3. Средняя длительность оперативных вмешательств

Операция	Средняя длительность, мин	Стандартное отклонение
Гемитиреоидэктомия	56	15
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	66	17
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция, боковая шейная лимфодиссекция	158	60
Тиреоидэктомия	111	34
Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	118	26
Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция, боковая шейная лимфодиссекция	180	40

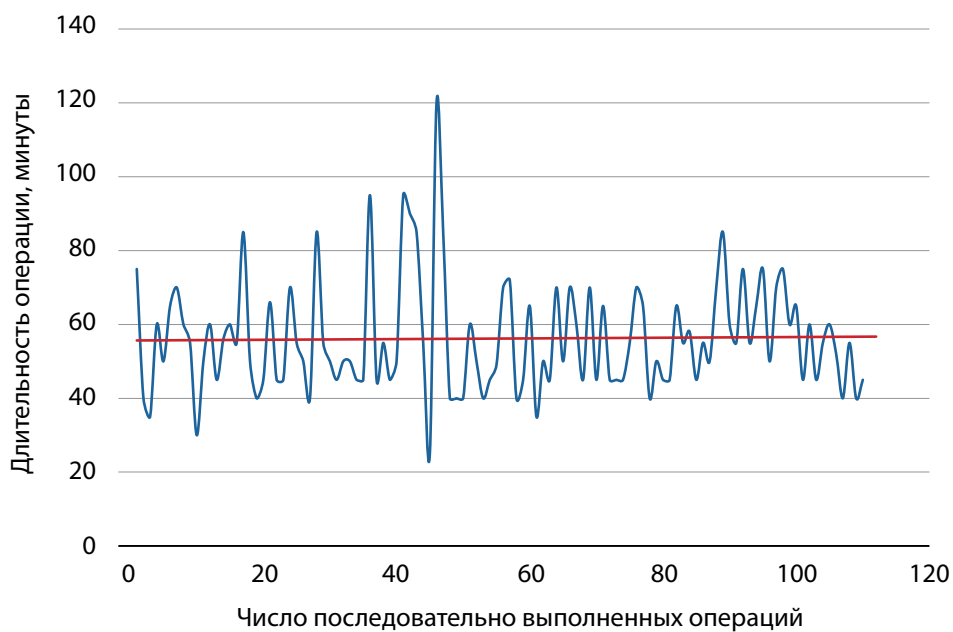


Рисунок 2. Динамика изменения длительности операции при выполнении гемитиреоидэктомии.

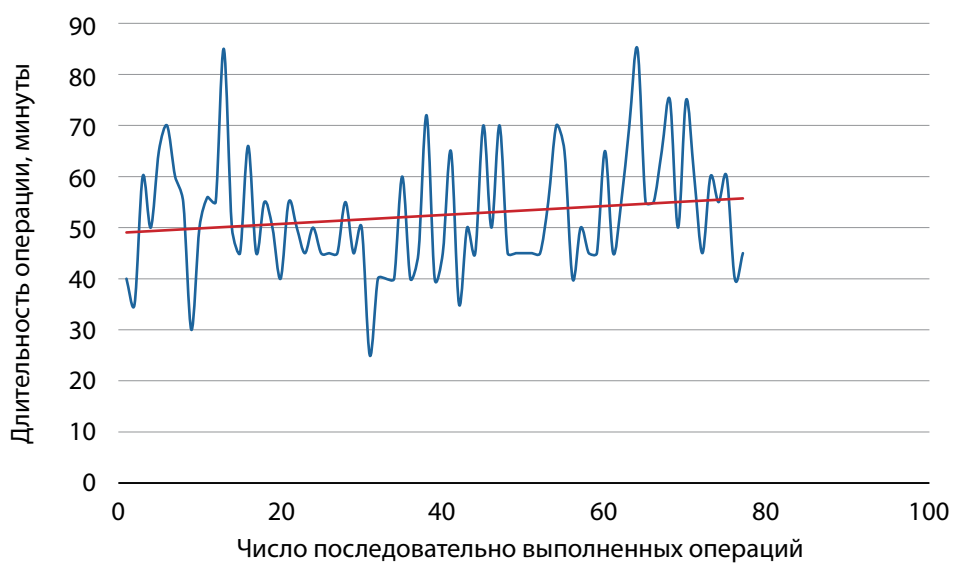


Рисунок 3. Динамика изменения длительности операции при проведении гемитиреоидэктомии в группе пациентов с размером узлов до 30 мм.

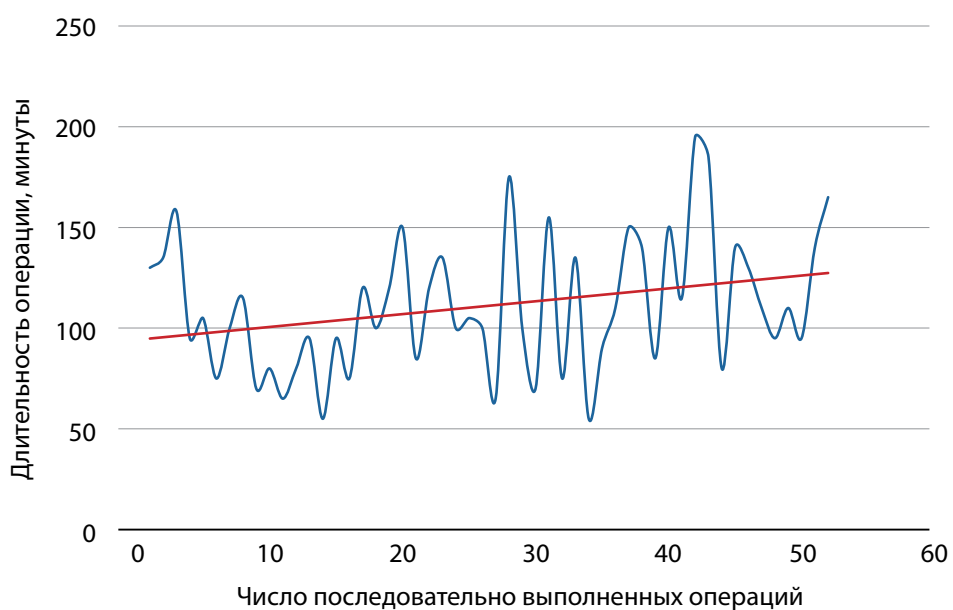


Рисунок 4. Динамика изменения длительности операции при проведении тиреоидэктомии.

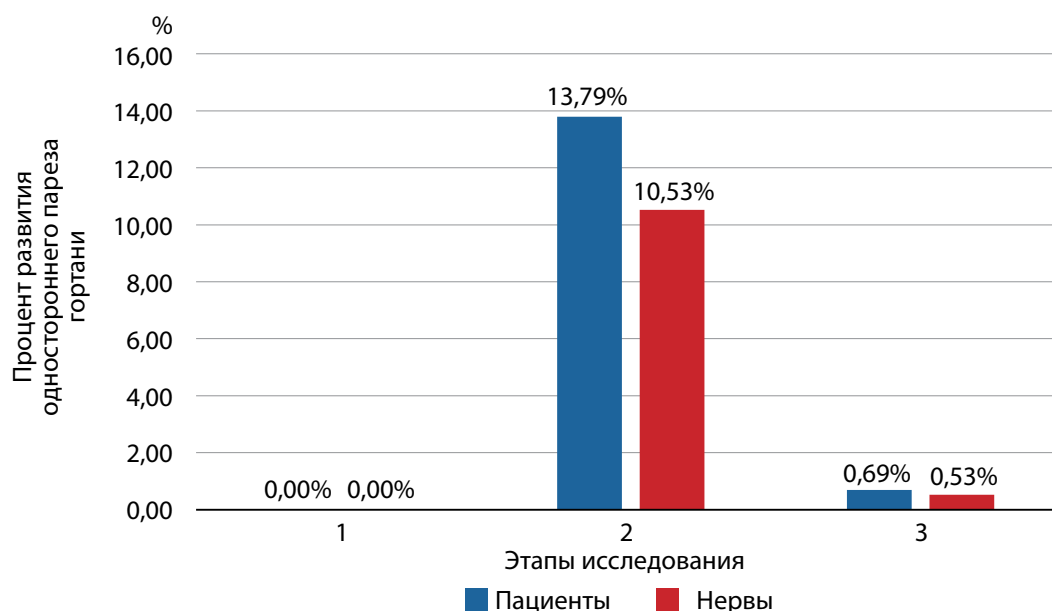


Рисунок 5. Частота развития пареза гортани на различных этапах проведения исследования.

Односторонний парез гортани зарегистрирован у 6 (2,3%) пациентов, или 1,7% числа ВГН в зоне риска. Случаев прямого повреждения ствола ВГН при проведении TFT в ходе исследования не было отмечено.

В ходе исследования нами было выделено три временных промежутка (этапа), различающихся по методике выполнения некоторых элементов операции (рис. 5). Первый этап (93 операции, 127 нервов в зоне риска): оценка возможности проведения операции медиальным доступом, накопление опыта, максимально аккуратное выполнение всех элементов операции, тщательное мониторирование положения ВГН с высокой частотой. На данном этапе исследования случаи нарушения проводимости ВГН не встречались. Второй этап (29 операций, 38 нервов в зоне риска): уменьшение частоты мониторирования положения и функции ВГН, широкое использование биполярной коагуляции в зоне расположения ВГН, попытки сократить время проведения операции за счет увеличения скорости выполнения элементов операции. В течение данного этапа зарегистрировано 4 случая развития пареза гортани, из которых в 2 случаях интраоперационно регистрировалась потеря сигнала (LOS) при стимуляции ВГН после проведения электрокоагуляции вблизи нерва, в 2 случаях после выделения нерва отмечалось снижение сигнала V2 со стороны операции до 1,22 и 0,8 мВ. В настоящее время у 3 пациентов из данной группы подвижность голосовых складок восстановилась, в одном случае отмечается сохранение пареза гортани (после полной потери сигнала во время операции). Вероятность развития транзиторного пареза гортани составила в данной группе 13,8% (от числа операций), или 10,5% от числа нервов в зоне риска. Вероятность постоянного паралича гортани, сохраняющегося через 6 мес после операции: 3,4% числа операций и 2,6% числа нервов в зоне риска. Третий этап (145 операций, 189 нервов в зоне риска) характеризовался изменением методики выполнения операции: операция начиналась с проведения стимуляции ВГН в зоне входа в гортань и ниже связки Берри с целью быстрой оценки глубины расположения ствола нерва, полностью прекращено использование биполярной коагуляции в зоне расположе-

ния ВГН. На третьем этапе зарегистрировано два случая развития пареза гортани, что составило 1,4% числа пациентов и 1,1% числа ВГН в зоне риска. В одном из случаев отмечалось снижение сигнала V2 до 0,37 мВ без развития потери сигнала — в данном случае подвижность голосовых складок полностью восстановилась через 1 мес после операции. Во втором случае также не отмечалось потери сигнала, однако уровень сигнала V2 снизился на 50% по отношению к сигналу V1. В данном случае к моменту написания статьи (3 мес после операции) парез гортани сохраняется. К моменту написания статьи парез гортани сохраняется у 0,7% пациентов данной группы (0,5% числа нервов в зоне риска).

Таким образом, к моменту подготовки статьи общая вероятность развития постоянного пареза гортани составила 0,8% (по числу пациентов) и 0,6% (по числу нервов в зоне риска).

При изучении гистологических препаратов удаленных ЩЖ случайно удаленная ОЩЖ была выявлена в 1 случае. В 17 случаях в препаратах были выявлены фрагменты нормальной ткани ОЩЖ. Таким образом, риск удаления ОЩЖ составил 0,39% числа операций и 0,14% числа ОЩЖ в зоне риска. Риск удаления фрагмента ОЩЖ составил 6,6% числа операций и 2,5% числа ОЩЖ в зоне риска.

Функция ОЩЖ была оценена у 87 пациентов, которым проводилось полное удаление ткани ЩЖ с/без сопутствующего удаления регионарных лимфоузлов шеи. В 10 случаях было зафиксировано снижение уровня ПТГ (11,5%), при этом у 6 из 10 пациентов отмечалось увеличение уровня ПТГ в 1-е послеоперационные сутки по сравнению с уровнем, зарегистрированным через 1 ч после операции, что потенциально может свидетельствовать о благоприятном прогнозе с точки зрения вероятности восстановления функции ОЩЖ. Оценка функции ОЩЖ на более отдаленном отрезке времени (до 12 мес после операции) показала восстановление функции ОЩЖ у 8 из 10 пациентов. Таким образом, сохраняющийся гипопаратиреоз к моменту подготовки статьи зафиксирован у 3 (2,3%) пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Срок наблюдения у этих пациентов

составляет к моменту написания статьи 1 мес, поэтому окончательного вывода о функции ОЩЖ у данных пациентов сделать пока нельзя. Следует отметить, что в данной группе у 35 из 87 пациентов (40%) тиреоидэктомия была дополнена центральной шейной лимфодиссекцией, а в 10 случаях (11,5%) — и боковой шейной лимфодиссекцией. Из 52 пациентов, перенесших только тиреоидэктомию, 28 пациентам операция была произведена по поводу токсических форм зоба, при этом у 15 пациентов объем ЩЖ превышал 60 мл (средний объем $147,8 \pm 110,9$ мл). При этом корреляции между вероятностью развития гипопаратиреоза и наличием или отсутствием центральной шейной лимфодиссекции либо большим объемом ЩЖ выявлено не было.

Развитие послеоперационной гематомы было отмечено у 1 пациентки (0,39%). При повторной ревизии шеи под наркозом было выявлено кровотечение из вены, дренирующей нижнюю ОЩЖ. Кровотечение было остановлено наложением титановой клипсы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Общее количество проведенных операций по методике медиальной тиреоидэктомии показывает возможность ее использования при любом объеме операции на ЩЖ.

При проведении традиционной операции на ЩЖ можно отметить ряд особенностей подобного вмешательства:

- операция в качестве обязательного компонента предполагает выведение ЩЖ в рану для облегчения визуализации анатомических структур;
- операция направлена на получение доступа к ВГН и сосудам ЩЖ с латеральной стороны железы;
- чаще всего операция начинается с пересечения сосудов верхнего полюса, поскольку это позволяет сделать долю ЩЖ подвижной, а заканчивается пересечением ствола нижней щитовидной артерии, расположенного наиболее глубоко в операционной ране;
- одним из ранних этапов операции является пересечение боковой вены ЩЖ (вены Кохера), а также вен нижнего полюса ЩЖ, поскольку эти вены расположены поверхностно.

Если провести анализ анатомического строения ЩЖ и ее сосудов, то можно увидеть, что традиционная операция не имеет логичного анатомического обоснования, поскольку подход к ВГН с латеральной стороны неизбежно сопровождается пересечением расположенных с этой стороны образований: вены Кохера, поверхностных вен нижнего полюса ЩЖ, в глубоких слоях — ветвей или ствола нижней щитовидной артерии, идущей в медиальном направлении из-под основного сосудисто-нервного пучка шеи. Линия доступа к ВГН с медиальной стороны шеи заставляет хирурга вначале блокировать венозный отток от ЩЖ (при сохраненном артериальном притоке, обеспеченном нижней щитовидной артерией, которая приносит до 80% артериальной крови к ЩЖ) — это вызывает венозную гипертензию в ткани ЩЖ, повышает кровоточивость ткани ЩЖ и затрудняет работу хирурга. Затем, в глубоких слоях, хирургу приходится прилагать

усилия по сохранению ветвей нижней щитовидной артерии, идущих к ОЩЖ. Учитывая, что при латеральном доступе ВГН является последней структурой, которую визуализирует хирург, и до момента достижения зоны расположения нерва хирург контактирует и с венами ЩЖ, и с нижней щитовидной артерией, логично предположить, что риск повреждения артериальных ветвей также является достаточно высоким. Следует также отметить, что латеральный доступ к ВГН неизбежно требует от хирурга проведения тракции ЩЖ вверх и медиально для того, чтобы линия доступа приблизилась к прямой линии и хирург получил возможность видеть ВГН. Натяжение тканей в результате тракции часто приводит к повреждению ВГН путем передавливания его ствола натянутыми сосудами или фасциальными волокнами. Согласно современным данным, до 80% случаев нарушения проводимости ВГН связано с тракционным повреждением нерва, а не с его прямым повреждением [1].

При проведении операции методом TFT с выделением ВГН с медиальной стороны единственной анатомической структурой, находящейся между хирургом и стволом нерва, является связка Берри. Анатомия связки Берри изучалась в работе Ching H.H. и соавт. [1], использовавших рассечение данной связки с целью облегчения мобилизации загрудинно расположенных ЩЖ. С анатомией данной связки связан ряд широко распространенных мнений, одним из которых является утверждение, что ВГН проходит между листками связки у ряда пациентов, что и обуславливает сдавление ствола нерва при тракции ЩЖ вверх. Характерной работой, иллюстрирующей данную точку зрения, является работа Henry B.M. и соавт. [2], при которой прохождение нерва между листками связки выявлено в 2,8% случаев при общем числе наблюдений 72. В то же время существуют работы [3, 4], в которых вероятность прохождения ВГН сквозь связку Берри оценивается в 61,8 и 19,5% соответственно.

Подобные анатомические данные приводятся и в широко известном «Атласе эндокринных хирургических операций» [5].

В указанном атласе описываются три пути доступа к ВГН — нижний, верхний и латеральный. Следует отметить, что наиболее анатомически оправданный, на наш взгляд, путь — медиальный — в данном атласе не описывается, хотя его и описывают кратко в некоторых работах [6]. В качестве одного из возможных анатомических ориентиров для поиска ВГН авторами атласа предлагается использовать нижнюю щитовидную артерию, хотя тут же упоминается, что существует более 30 описанных анатомических вариантов взаимоотношения ВГН и нижней щитовидной артерии. В атласе упоминается, что существуют варианты, когда часть волокон связки Берри располагается дорсально от ВГН, что создает возможность для сдавления ствола нерва при тракции за долю ЩЖ (рис. 6). В атласе также указывается, что связка Берри хорошо кровоснабжается, что может затруднять ее рассечение.

Следует отметить, что в нашем исследовании общее число визуализированных ВГН составило 355, и ни в одном случае мы не наблюдали прохождения нерва сквозь связку Берри. Во всех случаях ствол нерва проходил позади волокон связки. Отсутствие тракции за ЩЖ в верхнем и медиальном направлении сохраняло исходные

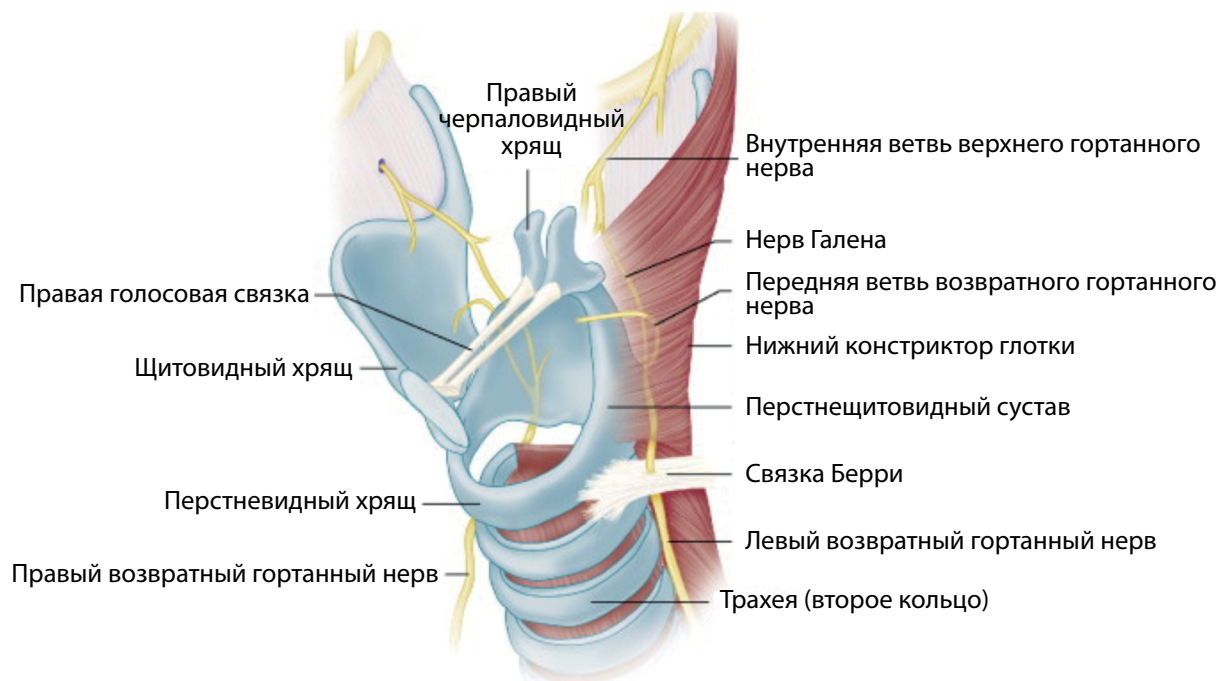


Рис. 6. Иллюстрация из атласа по эндокринной хирургии, показывающая прохождение ВГН через связку Берри.

анатомические взаимоотношения в зоне операции и делало визуализацию ствола нерва простой и быстрой. Не встречали мы и крупных сосудов в области связки Берри — все имеющиеся в зоне операции сосуды проходили по заднему краю связки и непосредственно с ней связаны не были. В связи с этим волокна связки легко рассекались с использованием биполярного электрокоагулятора в режиме резания. Не отмечали мы и широко описываемых в литературе изгибов в ходе ВГН (они часто присутствуют на иллюстрациях к статьям, описывающим хирургическую анатомию ВГН) [1–3]. Во всех случаях нерв следовал по линии, близкой по форме к прямой, от точки выхода из верхней апертуры грудной клетки до точки входа в гортань. Указанные особенности являются логичными, если рассмотреть их с точки зрения эмбрионального развития области шеи. Если задуматься — зачем природе проводить зачаток нерва через соединительнотканное образование, удерживающее ЩЖ, то ответ на данный вопрос будет найти непросто. Подобные «смещения» различных тканей в организме бывают редко. Аналогичное рассуждение касается и хода ВГН — нервы человеческого тела во всех случаях проходят по кратчайшему расстоянию до точки, которую они обеспечивают иннервацией. Не является исключением и гортань. Мы считаем, что некоторые мнения об анатомии области шеи являются заблуждениями, появление которых связано с тем, что хирург изучает анатомию шеи в положении, когда доля ЩЖ выведена в операционную рану и задняя поверхность доли становится доступна для осмотра. В этот момент анатомия уже изменена — особенно в зоне крепления ЩЖ к трахее. Образно говоря, хирург изучает в таком случае не нормальную анатомию ЩЖ и окружающих ее структур, а особую, «тракционную», анатомию.

Итак, если анализировать строение области шеи, то становится ясно, что наиболее анатомически оправданным доступом к ВГН является именно медиальный доступ, поскольку в этом случае хирург получает ряд важных преимуществ:

- доступ к ВГН не требует извлечения доли ЩЖ наружу, поскольку линия доступа является прямой;
- хирурга отделяют от ВГН только листки связки Берри с немногочисленными тонкими сосудами;
- ход ствола ВГН не изменен тракцией, в связи с чем его легко предугадывать даже в тех зонах, где нерв не виден (при условии, что хирургу известны начальная и конечная точки прохождения нерва);
- все проходящие в области ЩЖ сосуды (и вены, и артерии) лежат латеральнее зоны хирургического воздействия, в связи с чем они не мешают хирургу;
- вены ЩЖ до последнего момента сохраняются, что облегчает отток крови от железы и устраняет гипертензию в ткани ЩЖ, снижая кровотоочивость зоны операции. В ряде случаев удается избежать пересечения магистральных стволов вен ЩЖ, разделяя только их терминальные ветви, идущие от ствола к ткани железы;
- одним из ранних этапов операции является пересечение (после перевязки или клипирования) терминальных ветвей нижней щитовидной артерии, что обеспечивает снижение артериального притока к ЩЖ и дополнительно снижает кровотоочивость ткани железы. Следует отметить, что у ряда пациентов можно выявить хорошо выраженную медиальную ветвь верхней щитовидной артерии, которая может обеспечивать значительную часть артериального притока к органу. При выявлении подобной ветви мы рекомендуем произвести ее разделение в самом начале операции, с контролем сохранности наружной ветви верхнего гортанного нерва с помощью нейромониторинга. В случае пересечения данной ветви после пересечения ветвей нижней щитовидной артерии ткань ЩЖ остается практически без артериального снабжения;
- учитывая, что в большинстве случаев обе ОЩЖ кровоснабжаются из бассейна нижней щитовидной артерии, а ствол этой артерии идет в направлении

«снаружи внутрь», логично, что мобилизация ОЩЖ должна производиться в противоположном направлении — с медиальной поверхности ЩЖ кнаружи. При подобном направлении мобилизации ОЩЖ быстро отделяются от ткани ЩЖ и кровоснабжение их сохраняется. Нередко удается сохранить и анастомоз между бассейнами верхней и нижней щитовидных артерий, что дополнительно снижает риск ишемии ОЩЖ.

Существует ряд анатомических ситуаций, когда медиальный доступ к ВГН имеет дополнительные и бесспорные преимущества перед традиционной операцией:

- при значительном объеме ЩЖ — поскольку при медиальном доступе объем ЩЖ не имеет такого значения, как при латеральном. После разделения перешейка и получения доступа к медиальной поверхности доли ЩЖ хирургу уже не так важно, какой объем имеет доля железы, — она отдавливается латерально и не мешает работе на связке Берри. После полного отсечения ЩЖ от трахеи и полной мобилизации ствола ВГН доля ЩЖ становится подвижной, что значительно облегчает выведение ее в операционную рану. При этом риск нарушения функции ВГН и ОЩЖ не будет высоким, поскольку и ВГН, и ОЩЖ отделяются от ткани ЩЖ до начала тракции. Характерно, что в нашем исследовании ни у одного из 13 пациентов, имевших частично загрудинное расположение ЩЖ и объем ЩЖ более 100 мл (при болезни Грейвса) или размер узла более 100 мм, после операции не отмечалось ни нарушения функции гортанных нервов, ни гипопаратиреоза. Мы считаем, что важной особенностью методики TFT является полная мобилизация ОЩЖ от ткани ЩЖ до ее извлечения из операционной раны наружу. Используемая в работе методика мобилизации ОЩЖ позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить кровоснабжение ОЩЖ и избежать их удаления вместе с тканью ЩЖ. В работе Ching H.H. и соавт. [1] медиальный доступ к ВГН был использован у 60 пациентов с большим объемом ЩЖ и загрудинным ее положением либо высоким расположением верхнего полюса ЩЖ (выше уровня подъязычной кости). Выделение ВГН медиальным доступом было успешным в 83% случаев. При этом в работе описывается достаточно высокий уровень послеоперационных осложнений — послеоперационные гематомы у — 15% пациентов, транзиторный парез гортани — у 7% пациентов, постоянный паралич гортани — у 2% пациентов, транзиторная гипокальциемия — у 13% пациентов, постоянная гипокальциемия — у 3% пациентов. Причиной развития подобного числа осложнений могут быть как отсутствие полной мобилизации ОЩЖ от ЩЖ до выведения железы в рану, так и неполное отделение ВГН от ЩЖ и трахеи до приложения тракции к железе. В 1 случае отмечалось прямое повреждение ствола ВГН;
- дополнительным преимуществом методики TFT является облегчение обработки сосудов верхнего полюса ЩЖ после полной мобилизации доли ЩЖ медиальным доступом. Хорошо известно, что у пациентов с большим объемом ЩЖ верхний полюс железы может находиться очень высоко, а сосуды в области полюса могут иметь значительный диаметр, что затрудняет их перевязку и повышает риск кровотечения, с одной стороны и повреждения наружной ветви

верхнего гортанного нерва — с другой. После полной мобилизации доли ЩЖ появляется возможность смещения ее вниз, что приближает верхний полюс доли к хирургу, натягивает сосуды верхнего полюса и облегчает их обработку, при этом увеличивается расстояние между перстне-щитовидной мышцей и краем верхнего полюса, что снижает риск повреждения верхнего гортанного нерва;

- при наличии загрудинно расположенной ЩЖ медиальный доступ позволяет полностью мобилизовать долю ЩЖ на шею (в этом случае после мобилизации доли от трахеи, ВГН, ОЩЖ и нижней щитовидной артерии необходимо провести пересечение сосудов верхнего полюса и вены Кохера, что делает долю полностью подвижной). В последующем хирург прикладывает к доле ЩЖ тракцию в краниальном направлении и извлекает загрудинный компонент зоба на шею. Случаи врожденной эктопии ЩЖ в средостение являются казуистикой, подавляющее большинство загрудинно расположенных зобов смещаются в средостение из области шеи, в связи с чем они не имеют анатомической связи со структурами средостения. Использование медиального доступа обеспечивает возможность извлечения из средостения желез значительного объема. В данном исследовании максимальный объем ЩЖ составил 500 мл;
- медиальная мобилизация ЩЖ применялась при проведении субтотальной субфасциальной струмэктомии по О.В. Николаеву. Отличительной особенностью медиальной тиреоидэктомии от указанной выше операции является полное рассечение волокон связки Берри (включая задние волокна связки), полное выделение ствола ВГН на всем его протяжении и полное отделение ОЩЖ от ткани ЩЖ с медиальной стороны доли, а также отсутствие остаточной ткани ЩЖ по задней поверхности долей.

Длительность операции и динамика ее изменения

Одним из неожиданных результатов данного исследования стал тот факт, что операция по методике TFT не только является более длительной, чем операция с латеральным доступом к ВГН, но и не была зарегистрирована динамика уменьшения длительности проведения операции. Очевидно, что повышенная длительность операции связана с самой методикой ее выполнения. Субъективное ощущение увеличения скорости выполнения вмешательств после первых 200 операций статистическими данными пока не подкрепляется, несмотря на тот факт, что последние 15 операций в объеме гемитиреоидэктомии не превышали по длительности 60 мин.

Вместе с тем говорить о сложности кривой обучения методике TFT мы не можем. Операция является логичной и достаточно простой для освоения. Мы считаем, что дополнительные расходы времени на проведение данной операции связаны с более тщательным выделением сосудов ОЩЖ и ВГН в ходе мобилизации ЩЖ.

Риск осложнений — послеоперационные гематомы

В ходе исследования зафиксирован только один случай развития послеоперационной гематомы, что несколько ниже общеизвестного уровня встречаемости данного осложнения. Вместе с тем специфических

методов остановки кровотечения во время исследования не применялось. Во время выполнения операций широко использовался биполярный электрокоагулятор — как в режиме коагуляции, так и в режиме резания. Для разделения сосудов, лежащих над стволом ВГН, применялись титановые клипсы длиной 3 мм. В тех случаях, когда ЩЖ имела значительный объем и ветви нижней щитовидной артерии и вены имели значительный диаметр, для их разделения в глубине операционной раны применялись титановые клипсы длиной 10 мм (после удаления ЩЖ сосуды перевязывались, а клипсы удалялись).

Одной из возможных причин низкого уровня развития гематом является блокирование артериального притока к ЩЖ на раннем этапе операции, что облегчает обработку остальных сосудов ЩЖ и повышает прецизионность действий хирурга.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев дренирование послеоперационной раны не проводилось. Дренаж устанавливался у части пациентов после проведения боковой шейной лимфодиссекции, а также после удаления узловых образований большого объема — в общей сложности у 15 пациентов из 259, включенных в статистический анализ.

Риск осложнений — парез ВГН

Одним из ранних выводов, сделанных нами во время выполнения исследования, явилось осознание безопасности латеральной тракции доли ЩЖ при выделении ствола ВГН. В ходе 10 операций нами был применен постоянный нейромониторинг, который показал отсутствие значимых колебаний активности ВГН при латеральной тракции доли. Возможными причинами данного феномена могут быть:

- отсутствие сдавления нерва о жесткую поверхность трахеи при латеральной тракции;
- сосуды ЩЖ и волокна связки Берри расположены таким образом, что тракция в латеральном направлении не вызывает их натяжения вокруг ствола ВГН;
- усилие при латеральной тракции ЩЖ (обычно проводится путем нажатия на долю ЩЖ тупфером) значительно ниже, чем при тракции доли ЩЖ в направлении «вверх и медиально», когда доля захватывается рукой хирурга.

После первых операций, показавших безопасность латеральной тракции ЩЖ, использование постоянного нейромониторинга было прекращено, и для поиска ствола и мониторинга функции ВГН использовался только переменный нейромониторинг.

В ходе первых 93 операций, проводившихся с особой тщательностью, случаи развития пареза ВГН не встречались (127 нервов в зоне риска). Мы связываем этот факт как с преимуществами методики операции, так и с высокой концентрацией внимания хирурга на проведении вмешательств. Следует отметить, что специфического отбора пациентов, направленного на поиск наиболее простых случаев, на данном этапе не проводилось. На данном этапе исследования у команды хирургов возникло ощущение, что методика TFT устраняет все опасности хирургии ЩЖ, что, конечно, не было правдой. В течение следующих 29 операций (38 нервов в зоне риска) нарушение проводимости ВГН развилось у 4 пациентов. По-

добные результаты были неожиданными, однако объяснить их достаточно несложно. Во-первых, на этом этапе была произведена попытка уменьшить время проведения операции за счет ускорения выполнения ее этапов. Во-вторых, возникло ложное ощущение абсолютной безопасности медиального доступа к ВГН. В-третьих (и это было наиболее важным), биполярная коагуляция начала применяться на небольших расстояниях от ствола ВГН. Несмотря на то что результаты в виде нарушения проводимости нерва не заставили себя долго ждать, в развитии осложнений было и нечто позитивное — в каждом из случаев было очевидно, что явилось причиной пареза гортани. Данная особенность четко отличает методику TFT от традиционной операции. Хорошо известно, что опытные хирурги редко повреждают ствол ВГН (пересечение, лигирование, коагуляция) и что большинство осложнений возникает вследствие тракционного повреждения ВГН. В подобных ситуациях далеко не всегда хирург может понять, что именно вызвало нарушение проводимости нерва, — ясно лишь, что при тракции за долю ЩЖ какой-то сосуд или фасциальный участок сдавил нерв, но «виновника» проблемы удастся найти далеко не в 100% случаев.

В 4 случаях развития осложнений на втором этапе исследования причины были очевидны:

- электрокоагуляция вблизи точки входа нерва в гортань (в связи с нераспознанным поверхностным расположением данной точки) — 1 случай;
- электрокоагуляция мелких сосудов, перекидывающихся между трахеей и тканью ЩЖ через ствол ВГН, — 1 случай;
- фиксация ствола ВГН к медиальной поверхности доли ЩЖ при малом диаметре нерва (около 1,5 мм) и снижение амплитуды сигнала на 50% без развития потери сигнала, но с последующей регистрацией пареза гортани — 2 случая.

После анализа сложившейся ситуации в методику операции были внесены изменения:

- на начальном этапе операции проводится поиск точки вхождения ВГН в гортань с помощью нейромонитора, а также точки прохождения нерва вблизи нижнего полюса доли ЩЖ. Линия, соединяющая данные точки, четко указывает на линию прохождения нерва и позволяет определить зону, где возможно безопасное применение электрокоагуляции;
- обработка сосудов, расположенных вблизи ствола ВГН, производится без использования электрокоагуляции (применяются титановые клипсы или лигирование);
- мобилизация доли ЩЖ от трахеи производится не по линии вдоль трахеи, а по линии, максимально приближенной к ткани ЩЖ, с сохранением мелких венозных ветвей вдоль ткани железы — это позволяет проводить манипуляции не вплотную к стволу ВГН, а на расстоянии в 5–7 мм от него, что снижает тракционное воздействие на нерв.

Третий этап исследования (145 операций, 189 нервов в зоне риска) сопровождался развитием нарушения проводимости у двух пациенток. В обоих случаях отмечалось снижение сигнала при нейромониторинге на 50% исходного, однако потери сигнала зарегистрировано не было. Безусловно, подобные результаты свидетельствуют

об эффективности принятых на втором этапе исследования мер. Вместе с тем следует отметить, что у 4 из 6 пациентов, страдавших от послеоперационного пареза гортани, функция голосовых складок полностью восстановилась на сроке от 14 дней до 3 мес после операции. Общая безопасность методики может быть признана высокой, несмотря на негативные результаты, полученные на втором этапе исследования. Последний этап исследования показал, что безопасность методики TFT с точки зрения профилактики развития пареза гортани может обеспечиваться и при длительном ее применении.

Следует особо отметить два случая, когда выполнение операции по методике TFT было признано невозможным, и операция была продолжена латеральным доступом к нерву. В одном из этих случаев ствол нерва был поврежден в ходе диссекции, во втором — отмечалась потеря сигнала в связи с тракцией. Учитывая, что ни в одном случае из 346 вошедших в исследование выделений нервов по методике TFT ствол нерва не был поврежден, одним из возможных выводов из данного опыта может быть целесообразность продолжения операции медиальным доступом даже в случае, когда это представляется технически затруднительным.

В ходе исследования переменный нейромониторинг применялся с использованием амплитуды сигнала 5 мА. Результаты исследования показали, что данный уровень амплитуды безопасен для нерва. Использование высокой амплитуды сигнала позволяет быстро определять положение ствола ВГН и контролировать его расположение даже в ситуации, когда нерв не находится в прямой видимости оператора. Также результаты исследования показали, что целесообразность применения постоянного нейромониторинга при медиальном доступе к нерву сомнительна — как минимум в большинстве случаев. Теоретически постоянный нейромониторинг может использоваться при повторных операциях, при наличии инвазивного роста опухоли в зоне ВГН, когда переменный мониторинг может быть признан недостаточным.

Важный вопрос, требующий обсуждения в рамках данной статьи, — может ли операция быть выполнена по методике TFT, если в клинике отсутствует нейромонитор? У авторов данной статьи имеется опыт выполнения 6 операций медиальным доступом без применения нейромонитора, закончившихся без осложнений (не включены в текущее исследование). Тем не менее рекомендовать широкое использование методики в клиниках, не оборудованных нейромонитором, мы не можем, поскольку нейромониторинг значительно облегчает выполнение вмешательства. Образно говоря, методика TFT обязана своим рождением появлению нейромониторинга и накоплению опыта его использования, в результате чего область связки Берри перестала восприниматься хирургами как «terra incognita», где за каждым соединительнотканым волокном хирургу чудился ствол ВГН, и стала, наоборот, использоваться в качестве безопасно-го и короткого пути к нерву.

Риск осложнений — повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва

В ходе операций проводился контроль функции наружной ветви верхнего гортанного нерва с использованием переменного нейромониторинга — до проведения

манипуляций на ЩЖ и после их завершения. Во всех случаях стимуляция нерва была успешной и до, и после операции, однако этого недостаточно для констатации факта безопасности методики TFT для сохранения функции верхнего гортанного нерва. Нарушение функции данного нерва не проявляется так ярко, как нарушение функции ВГН, поэтому оценить истинные результаты применения методики с точки зрения функции верхнего гортанного нерва будет возможно лишь в рамках будущих исследований, включающих углубленное обследование пациентов после операции.

Риск осложнений — гипопаратиреоз

В ходе исследования снижение уровня ПТГ крови в первые 2 сут после операции было зарегистрировано у 11,5% пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Восстановление функции ОЩЖ было зарегистрировано у 8 из 10 пациентов, что обеспечило уровень сохраняющегося к моменту написания статьи послеоперационного гипопаратиреоза в 2,3% случаев (процент постоянного гипопаратиреоза необходимо будет оценить через 6 мес после операции, поскольку у 2 пациентов с сохраняющейся потребностью в приеме кальция после операции прошло немногим более 1 мес). Важно отметить, что из 692 ОЩЖ, находившихся в зоне риска, случайно удалена была только одна, что является хорошим результатом. В то же время мелкие фрагменты нормальной ткани ОЩЖ были выявлены в препаратах у 17 пациентов. Среди пациентов, у которых были выявлены фрагменты ткани ОЩЖ в гистологическом препарате, снижение уровня ПТГ было выявлено только в 2 случаях. Таким образом, основной причиной развития послеоперационного гипопаратиреоза в данном исследовании явилось не удаление ОЩЖ, а нечто иное — вероятнее всего, нарушение кровоснабжения ОЩЖ.

Восстановление функции ОЩЖ у 8 из 10 пациентов свидетельствует о сохранении сосудистого снабжения ОЩЖ и транзитном характере изменений в большинстве случаев, однако одним из возможных вариантов совершенствования методики TFT может быть применение флюоресцентной визуализации сосудов с помощью индоцианина зеленого (ICG). Следует отметить, что у 4 пациентов восстановление функции ОЩЖ было отмечено уже через 1 мес после операции.

Направления дальнейших исследований

Данная работа имеет ряд ограничений, которые определяют возможные направления будущих исследований:

- применение методики TFT различными хирургами в разных учреждениях с оценкой результатов;
- оценка результатов применения медиального и латерального доступов к ВГН и ОЩЖ в рандомизированном исследовании;
- оценка результатов применения методики TFT у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика проведения операции на щитовидной железе с медиальным доступом к ВГН и ОЩЖ (медиальная тиреоидэктомия, тиреоидэктомия без натяжения, TFT) выполнима у подавляющего большинства пациентов с заболеваниями щитовидной железы, требующими хирургического лечения. Методика показала высокую

безопасность и ряд преимуществ перед традиционным методом выполнения операций на щитовидной железе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе авторов при инструментальном обеспечении клиники СПбГУ.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Слепцов И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования; по критерию 2 — написание статьи; Черников Р.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Пушкарук А.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Саблин И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Тиллоев Т.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Тимофеева Н.И. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись

существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Герасимова К.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Бузанаков Д.М. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Шихмагомедов Ш.Ш. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Алексеева С.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Бубнов А.Н. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи; Осокина Я.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Любимов М.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ching HJ, Kahane JB, Foggia MJ, et al. Medial Approach for the Resection of Goiters with Supraharyoid, Retropharyngeal, or Substernal Extension. *World J Surg.* 2018;42(5):1415-1423. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4576-z>
- Henry BM, Sanna B, Graves MJ, et al. The reliability of the tracheoesophageal groove and the ligament of berry as landmarks for identifying the recurrent laryngeal nerve: a cadaveric study and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4357591>
- Pradeep PV, Jayashree B, Harshita SS. A closer look at laryngeal nerves during thyroid surgery: a descriptive study of 584 nerves. *Anat Res Int.* 2012;2012:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/490390>
- Botelho JB, Vieira DM, Carvalho DM de, Batista MBP. Anatomic and surgical study of the recurrent laryngeal nerve and its involvement with the ligament of Berry. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(5):364-367. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000500004>
- Duh Q-Y, Clark OH, Electron Kebebew. *Atlas of endocrine surgical techniques.* Saunders Elsevier; 2010.
- Uludag M. A review of methods for the preservation of laryngeal nerves during thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2018;52(2):79-91. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2018.37928>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Слепцов Илья Валерьевич**, д.м.н., [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD, Professor], адрес: 188800, г. Выборг, ул. Рубежная, д. 25-95 [address: 188800, Vyborg, ul. Rubezhnaya, 25-95]; SPIN-код: 2481-4331; Author ID: 770770; Researcher ID (WOS): F-1670-2019; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; SCOPUS 57216017997; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; SPIN-код: 7093-1088; Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SCOPUS 57190294900; e-mail: yaddd@yandex.ru

Пушкарук Александр Александрович [Alexander A. Pushkaruk, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9225-0626>; e-mail: goodpush91@gmail.com

Саблин Илья Владимирович [Ilya V. Sablin, MD]; SPIN-код: 5479-0942, Author ID: 740708, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7912-4580>; SCOPUS: 57190014443; e-mail: sablin_ilya@mail.ru

Тиллоев Тилло Абдуллоевич [Tillo A. Tilloev]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4367-7711>; e-mail: dr.ta.tilloev@yandex.ru

Тимофеева Наталья Игоревна, к.м.н. [Natalia I. Timofeeva, MD, PhD]; SPIN-код: 7693-0665, Author ID: 206264. Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6594-8845>; SCOPUS 57215861367; e-mail: natalyitim@mail.ru

Герасимова Ксения Андреевна [Kseniia A. Gerasimova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1632-3918>; e-mail: k.gerasimova@inbox.ru

Бузанаков Дмитрий Михайлович [Dmitrii M. Buzanakov, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8350-8376>; e-library SPIN: 7416-3810; e-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com

Шихмагомедов Шамиль Шамсудинович [Shamil Sh. Shikmagomedov, MD]; SPIN-код: 3262-7588;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3876-6306>; e-mail: shamil.surg@gmail.com

Алексеева Светлана Арсеновна [Svetlana A. Alekseeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7177-0948>;

e-mail: Svetlana_elch@bk.ru

Бубнов Александр Николаевич, д.м.н. [Alexander N. Bubnov, MD, PhD]; e-mail: lnbubnova@mail.ru

Осокина Яна Андреевна [Yana A. Osokina, student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9140-1461>;

e-mail: osokinayana@list.ru

Любимов Михаил Владимирович, к.м.н. [Mikhail V. Liubimov, MD, PhD]; Author ID: 372309;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4664-7833>; e-mail: lubimoff2010@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 07.01.2023. Рукопись одобрена: 13.02.2023. Received: 07.01.2023. Accepted: 13.02.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Слепцов И.В., Черников Р.А., Пушкарук А.А., Саблин И.В., Тиллоев Т.А., Тимофеева Н.И., Герасимова К.А., Бузанаков Д.М., Шихмагомедов Ш.Ш., Алексеева С.А., Бубнов А.Н., Осокина Я.А., Любимов М.В. Тиреоидэктомия без натяжения (TFT, медиальная тиреоидэктомия): проспективное исследование результатов 259 операций и принципы выполнения // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 7-19. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12774>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sleptsov IV, Chernikov RA, Pushkaruk AA, Sablin IV, Tilloev TA, Timofeeva NI, Gerasimova KA, Buzanakov DM, Shikmagomedov ShSh, Alekseeva SA, Bubnov AN, Osokina YA, Liubimov MV. Tension-free thyroidectomy (TFT, medial thyroidectomy) — a prospective study: surgical technique and results of 259 operations. *Endocrine surgery*. 2023;17(1):7-19. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12774>

ОДНОСТОРОННЯЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© А. Шевз*, Д.Г. Бельцевич, А.Р. Елфимова, Д.А. Деркач, А.Н. Романова, А.К. Эбзеева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ОБОСНОВАНИЕ. На сегодняшний день хирургическое лечение является единственным эффективным способом лечения гиперкортицизма при макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников (МДГН). Ввиду двустороннего узлового поражения надпочечников наиболее часто в Российской Федерации выполняется двусторонняя адреналэктомия, которая сопряжена с необходимостью пожизненного приема заместительной терапии. Конечные результаты исследований зарубежных авторов по эффективности односторонней адреналэктомии (ОА) при МДГН неоднозначны.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность ОА у пациентов с МДГН, сопровождающейся функционально-автономной продукцией кортизола (ФАПК) и манифестной формой синдрома Иценко–Кушинга (СК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В условиях хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» ОА проведена 44 пациентам с МДГН и манифестной формой СК (n=21), а также ФАПК с коморбидными состояниями (n=23). Произведена оценка динамики лабораторных показателей (кортизол в ходе ночного подавляющего теста (ПДТ1), кортизол суточной мочи (СКМ), адренокортикотропный гормон (АКТГ)), а также течения сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), обменных нарушений) до и через 6 мес после хирургического вмешательства. Определен cut-off уровень кортизола крови (8:00–9:00) в течение первых суток после ОА как предиктора развития надпочечниковой недостаточности (НН) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ремиссия наблюдалась у 40/44 (91%, 95% доверительный интервал (ДИ) 78–97%) пациентов. Медиана наблюдения — 18 [12; 36] мес. Через 6 мес после ОА статистически значимо изменились лабораторные показатели: уровень кортизола после ПДТ1 снизился с 466 [173; 652] до 86 [61; 149] нмоль/л, $p < 0,01$, СКМ уменьшился с 840 [468; 1892] до 267 [204; 432] нмоль/сут, $p < 0,01$, в то время как показатель АКТГ повысился с 1 [1; 2,1] до 8,3 [2,6; 15,0] пг/мл, $p < 0,01$, что свидетельствует об эффективности ОА. Были получены статистически значимые изменения в ИМТ (до ОА — 30,8 [27,5; 34,4], после — 28,5 [23,9; 32,2] кг/м²; $p < 0,01$). При анализе эффекта ОА на углеводный обмен зафиксировано уменьшение уровня HbA_{1c} с 7,0 [6,3; 7,7] до 6,0 [5,6; 6,7] % ($p < 0,01$). После операции наблюдалось улучшение течения АГ: антигипертензивные препараты были полностью отменены в 27,7% случаев, снижение количества антигипертензивных препаратов потребовалось в 44,4% случаев. Уровень кортизола в раннем послеоперационном периоде менее 325 нмоль/л обладает высокой прогностической ценностью в отношении НН (AUC=0,96).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОА может быть рекомендована в качестве первого этапа лечения при манифестной форме МДГН в связи с высокой вероятностью длительной ремиссии гиперкортицизма, улучшения течения коморбидных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макронодулярная гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга; односторонняя адреналэктомия.

UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

© Anastassia Chevais*, Dmitriy G. Beltsevich, Alina R. Elfimova, Dmitriy A. Derkach, Alina N. Romanova, Aminat K. Ebzeeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: To date, surgical treatment is an effective treatment of hypercortisolism in primary bilateral macronodular hyperplasia (PBMAH). Due to the bilateral lesion, the most common treatment in Russia is the bilateral adrenalectomy, which requires the appointment of hormone replacement therapy. The results of various studies on the effectiveness of unilateral adrenalectomy (UA) in PBMAH are rather discordant.

AIM: The objective of the study was to assess the outcomes of UA in patients with PBMAH, accompanied by mild autonomous cortisol excess (MACE) or overt Cushing's syndrome (CS).

MATERIALS AND METHODS: 44 patients with PBMAH and a manifest form of CS (n=21) MACE with comorbid conditions (n=23) underwent UA in the surgical department of the Endocrinology Research Centre. The dynamics of laboratory parameters (cortisol after overnight dexamethasone suppression test (cortisol ONDST) urinary free cortisol (CKM), ACTH), as well as the course of comorbid diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension (AH), metabolic disorders) were assessed before and after 6 months of surgical intervention. The cut-off level of blood cortisol (8:00–9:00) during the first day after OA was determined as a predictor of the development of adrenal insufficiency (AI) in the early postoperative period.

RESULTS: 6 months after OA, laboratory parameters improved in 40/44 (91%, 95% CI: 78%–97%) cases: cortisol ONDST decreased from 466 [173; 652] to 86 [61; 149] nmol/l, $p < 0.01$, CKM dropped from 840 [468; 1892] to 267 [204; 432] nmol/day,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



$p < 0.01$), while ACTH increased gradually from 1 [1; 2.1] to 8.3 [2.6; 15.0] pg/ml, $p < 0.01$), which indicates the effectiveness of UA. Statistically significant changes in BMI were also obtained (before UA — 30.8 [27.5; 34.4], after — 28.5 [23.9; 32.2] kg/m² ($p < 0.01$)). When analyzing the long-term outcomes of UA on carbohydrate metabolism, a decrease in the level of HbA_{1c} from 7.0 [6.3; 7.7] to 6.0 [5.6; 6.7] %, ($p < 0.01$) was observed. Further, there was an improvement in the course of AH. After UA, antihypertensive therapy was completely discontinued in 27.7% of cases, and a reduction in the number of antihypertensive drugs was carried out in 44.4%. The level of cortisol in the early postoperative period less than 325 nmol/l was the strongest factor predicting the potential adrenal failure (AUC=0.96).

CONCLUSION: UA can be recommended as the first line treatment of PBMAH with CS due to the high probability of long-term remission of hypercortisolism and improvement in the course of comorbid diseases.

KEYWORDS: *bilateral macronodular adrenal hyperplasia; Cushing's Syndrome; unilateral adrenalectomy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Значительная часть гормонально-активных образований надпочечников встречается у работоспособной части населения и сопровождается развитием тяжелой артериальной гипертензии (АГ), метаболических нарушений, сопряженных с высоким риском развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. В настоящее время остаются нерешенными проблемы должной диагностики, лечения и разработки персонализированного ведения таких больных. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) — редкое заболевание надпочечников, которое характеризуется образованием множественных узлов, как правило, превышающих размер 1 см. Доля МДГН в структуре заболеваемости инциденталомиями составляет 10–12%. Данные двусторонние образования надпочечников делятся в зависимости от гормональной активности на активные и неактивные формы. Среди МДГН нередко выявляется феномен функционально автономной продукции кортизола (ФАПК). Однако, несмотря на отсутствие в большинстве случаев яркого течения синдрома Иценко–Кушинга (СК), длительное влияние избытка кортизола в ряде случаев может оказывать медленный, но, тем не менее, разрушительный эффект на многие системы организма человека [1, 2]. В метаанализе Y. Elhassan и соавт. отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФАПК. Более того, избыток массы тела/ожирение и нарушения углеводного обмена наблюдались в 2 раза чаще у пациентов с ФАПК, чем у пациентов с гормонально-неактивными формами [3].

Тактика ведения пациентов с СК при МДГН прошла три последовательных исторических этапа. Первым являлась тотальная адреналэктомия (ТА), которая выполнялась всем пациентам с данной патологией при условии наличия манифестного СК. Данный объем оперативного вмешательства был в первую очередь обусловлен приблизительно равнозначными опухолевыми изменениями в обоих надпочечниках. Неоспоримым преимуществом ТА является достаточно быстрое достижение эффекта. Однако значительными недостатками оказываются необходимость пожизненного приема заместительной терапии и достаточно высокий риск смерти от острой надпочечниковой недостаточности (НН). По данным L. Nieman и соавт., 10-летняя смертность после ТА по поводу МДГН составила около 10%. Основной трудностью является подбор оптимальной индивидуальной дозы гидрокортизона и флудрокортизона. Несмотря на использование адекватных доз заме-

стительной терапии, достаточно большое количество пациентов имеют признаки хронической НН, включающие тошноту, усталость, гриппоподобные миалгии и артралгии и другие [1].

Несомненно, большим и многообещающим прорывом явилось открытие аберрантных и эутопических рецепторов в узлах МДГН. Взамен ТА всем пациентам выполнялись многочисленные стимуляционные тесты, направленные на выявление вышеуказанных рецепторов с целью подбора таргетной медикаментозной терапии. Однако врачебное сообщество столкнулось с рядом проблем, связанных, во-первых, с трудоемкостью тестов (необходимость трехдневной подготовки пациентов перед их выполнением, а также госпитализации), во-вторых, с отсутствием валидации метода, а также ошибок в ходе выполнения, в-третьих, дороговизной и быстрым использованием эффекта лечения у четверти пациентов.

В 2015 г. E. Debillon и соавт. опубликовали результаты односторонней адреналэктомии (ОА) у пациентов с манифестным гиперкортицизмом при МДГН, по данным которой в ходе 5-летнего периода наблюдения у всех 15 прооперированных пациентов наблюдалась стойкая ремиссия гиперкортицизма, что, соответственно, свидетельствовало о высокой эффективности односторонней операции, несмотря на двусторонний характер поражения [4]. В последующем было проведено менее десятка исследований на различных размерах выборок. В большинстве работ послеоперационная ремиссия после ОА достигалась в 90% случаев, однако необходимо отметить, что наличие ремиссии различается в опубликованных исследованиях [4–8]. Наибольший интерес представляют противоречащие предыдущим результатам данные недавнего ретроспективного исследования W. Wang и соавт. Медиана наблюдения составила 28 мес. Признаки СК регрессировали у 70,8% пациентов, однако в 55,2% (64/116) случаев был зафиксирован биохимический рецидив, что потребовало выполнения контралатеральной адреналэктомии 43 пациентам [9].

Таким образом, представляется актуальной оценка эффективности ОА как метода лечения гиперкортицизма при МДГН, особенно в условиях отсутствия подобных исследований на отечественных выборках.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности ОА у пациентов с гиперкортицизмом при МДГН:

- определение времени безрецидивной выживаемости после ОА;

- определение cut-off уровня кортизола крови (8:00–9:00) в течение 1-х суток после ОА как предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, госпитализированные в отдел хирургии в период с января 2014 по декабрь 2022 гг.

Исследуемые популяции

Оценка эффективности ОА у пациентов с гиперкортицизмом при МДГН.

- Определение времени безрецидивной выживаемости после ОА.

Критерии включения. Установленный и верифицированный диагноз МДГН с ФАПК и манифестным СК, перенесенная ОА.

Были сформированы показания к хирургическому лечению.

1. СК с бессимптомным течением:
 - при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
 - сниженном уровне адренокортикотропного гормона (АКТГ) (<1 пг/мл).
2. Манифестная форма СК:
 - при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
 - сниженном уровне АКТГ (<5 пг/мл);
 - наличии «больших признаков гиперкортицизма».
3. ФАПК (субклиническая форма СК) с выраженными коморбидными состояниями:
 - при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
 - сниженном уровне АКТГ (<5 пг/мл);
 - наличии/прогрессировании неспецифических проявлений — АГ, сахарного диабета (СД), ожирения, остеопороза.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, врожденная дисфункция коры надпочечников, подозрение на злокачественное новообразование надпочечниковой локализации, двусторонние феохромоцитомы, беременность, тяжелые, угрожающие жизни сопутствующие состояния и заболевания, прием препаратов глюкокортикоидов, а также лекарственных веществ, потенциально влияющих на уровни кортизола в крови/суточной моче и изменяющих результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма, отказ от участия в исследовании на любом этапе.

- Определение cut-off уровня кортизола крови (8:00–9:00) в течение первых суток после ОА как предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

Критерии включения. Установленный и верифицированный диагноз МДГН с ФАПК и манифестным СК, перенесенная ОА.

Критерии исключения: в дополнение к вышеуказанным критериям исключения в данный анализ не включе-

ны пациенты, у которых в раннем послеоперационном периоде выявлены клинические признаки острой НН, потребовавшие внутривенного введения 100 мг гидрокортизона.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки — сплошное включение пациентов.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования.

1. Определение времени безрецидивной выживаемости после ОА:
 - одноцентровое;
 - интервенционное;
 - динамическое (пациенты проходили обследование каждые 6 мес);
 - ретроспективное (минимальный срок наблюдения — 3 мес, максимальный — 82 мес);
 - одновыборочное;
 - неконтролируемое.
2. Определение cut-off уровня кортизола крови после ОА:
 - одноцентровое;
 - наблюдательное;
 - одномоментное;
 - проспективное (в течение 3 сут после оперативного вмешательства);
 - одновыборочное;
 - неконтролируемое.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам проведена односторонняя эндоскопическая адреналэктомия (трансабдоминальным или ретроперитонеальным доступом) в условиях комбинированной анестезии. При персистенции заболевания в раннем послеоперационном периоде (отсутствие НН и/или выраженного падения уровня кортизола крови, определенного в течение 1-х суток после проведенной ОА) или развитии рецидива СК вторым этапом проводилась контралатеральная ТА. Оперативное лечение манифестных форм СК при МДГН проведено в сроки не позднее 2 мес с момента установки диагноза.

Методы

Все участники осматривались врачом-исследователем для оценки соответствия критериям включения/исключения. План обследования пациента: сбор жалоб, анамнеза жизни, заболевания, семейного анамнеза, физикальное обследование больного. ИМТ рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m — масса тела (кг); h — рост (м). Всем пациентам с сопутствующей АГ проводилась консультация кардиолога ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для установления степени гипертонической болезни (ГБ), стадии АГ для инициации/коррекции антигипертензивной терапии.

Всем пациентам выполнялась КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT660 фирмы General Electric. Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм. При необходимости выполнялось внутривенное болюсное контрастирование йомепролом 400 мг/мл.

Для подтверждения/исключения СК при МДГН всем пациентам проводились:

- исследование уровня кортизола в сыворотке крови, в том числе на фоне вечернего приема 1 мг дексаметазона, уровень АКТГ выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. *Забор крови из периферической вены* (АКТГ, кортизол) выполнялся в утреннее время (8:00–9:00). *Референсные значения лаборатории*: АКТГ — 7–66 пг/мл, кортизол в ходе ПДТ1 — менее 50 нмоль/л;
- исследование уровня свободного кортизола вточной моче (СКМ) — иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией эфиром. *Сбор суточной мочи* осуществлялся пациентом в течение 24 ч в одну емкость. После завершения сбора мочи собранный материал перемешивался, образец мочи объемом не менее 50 мл доставлялся в лабораторию, при этом учитывался общий объем мочи. *Референсные значения лаборатории*: СКМ — 60–413 нмоль/сут.

При наличии у пациента нецелевых показателей глюкозы плазмы крови натощак, для подтверждения/исключения наличия нарушений углеводного обмена, в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями проводился оральный глюкозотолерантный тест. При установленном диагнозе СД исследовался уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D10 (BioRad Laboratories, США) с использованием наборов того же производителя по стандартной методике. *Референсные значения лаборатории*: HbA_{1c} — 4,0–6,0 %.

Общий объем узлового поражения надпочечников считался путем сложения объемов всех узловых образований с обеих сторон. Измерение каждого узла надпочечника проводилось не менее чем в трех сечениях (длина/ширина/высота). Расчет объема опухолевой ткани осуществлялся по формуле для нахождения объема сфер ($V_{сф}$), который равняется четверть третьим произведения его радиуса (r) в кубе и числа π :

$$V_{сф} = 4/3 \pi r^3.$$

Для узлов эллипсоидной формы расчет объема проводился по формуле:

$$V_{элл} = 4/3 \pi abc,$$

где a , b , c — полуоси эллипсоида. В случае наличия конгломератных образований надпочечников объем оценивался по максимальным суммарным размерам.

Ремиссия устанавливалась при условии развития клинических признаков НН и/или значительном снижении утреннего уровня кортизола.

Диагноз верифицирован при гистологическом исследовании в соответствии с Международной гистологической классификацией заболеваний надпочечника (ВОЗ, 2022).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и с помощью языка программирования python. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q1; Q3]$, категориальных — абсолютными и относительными частотами в виде $n (\%)$. ДИ для частот рассчитаны методом Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение 3 независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода Спирмена.

Для анализа времени до события использовали регрессионный анализ Кокса.

Для нахождения отрезных точек с целью прогноза клинических исходов использовали ROC-анализ. Отрезные точки выбирались с помощью индекса Юдена.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Поправка Бонферрони применялась путем коррекции критического уровня значимости (P_0) при множественных сравнениях. Статистические тенденции — значения между P_0 и 0,05 соответственно.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России вынесено заключение об одобрении проведения клинического исследования, протокол №17 заседания локального этического комитета от 28 октября 2020 г. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях отдела хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено 44 ОА. Среди прооперированных пациентов манифестная форма СК диагностирована у 21 (47,7%) соответственно, у 23 (52,3%) пациентов — ФАПК с коморбидными состояниями. Средний возраст пациентов составил 53 года, соотношение женщин и мужчин ~4:1. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки эффективности оперативного лечения был проведен сравнительный анализ пациентов до и через 6 мес после ОА по лабораторным показателям (кортизол после ПДТ1, СКМ и АКТГ), также оценен эффект лечения на ИМТ и течение АГ, углеводный обмен (HbA_{1c} , изменение количества сахароснижающих препаратов). Результаты представлены в таблице 2.

Гормональное обследование. В период 6-месячного наблюдения получены статистически значимые изменения в лабораторных показателях: снизился уровень кортизола после ПДТ1 с 466 [173; 652] до 86 [61; 149] нмоль/л ($p < 0,01$), в равной степени получено значительное снижение в показателе СКМ: до — 840 [468; 1892], после — 267 [204; 432] нмоль/сут ($p < 0,01$), при этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=44) на момент включения в исследование

Признак		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Мужской пол		44	10 (22,7)
Возраст, лет		44	53 [45; 64]
Манифестный СК		44	21 (47,7)
ИМТ, кг/м ²		44	30,8 [27,5; 34,4]
Объем опухолевой ткани, см ³		44	27,9 [17,9; 49,2]
Кортизол после ПДТ1, нмоль/л		44	496,5 [295,5; 691,5]
АКТГ, пг/мл		44	1,00 [0,00; 2,05]
АКТГ	АКТГ <1 пг/мл	44	23 (52,3)
	АКТГ 1,1–5 пг/мл		21 (47,7)
СКМ, нмоль/сут		43	992,0 [474,0; 1895,0]
СД		44	18 (40,9)
HbA _{1c} , %		22	7,0 [6,3; 7,7]
Количество сахароснижающих препаратов	0	44	31 (70,4)
	1		9 (20,4)
	2		2 (4,5)
	3		2 (4,5)
Инсулины		18	4 (22,2)
АГ		44	42 (95,4)
Стадия АГ	1	42	1 (2,3)
	2		39 (92,8)
	3		2 (4,6)
Степень ГБ	1	42	1 (2,3)
	2		27 (64,2)
	3		14 (33,3)
Количество антигипертензивных препаратов		42	3 [2; 4]

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов до и после операции (n=44)

Признак	До операции		Через 6 мес после операции		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Кортизол после ПДТ1, нмоль/л	16	466 [173; 652]	16	86 [61; 149]	<0,001 ¹
СКМ, нмоль/сут	22	840 [468; 1892]	22	267 [204; 432]	<0,001 ¹
АКТГ, пг/мл	30	1 [1; 2,1]	30	8,3 [2,6; 15,0]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	44	30,8 [27,5; 34,4]	44	28,5 [23,9; 32,2]	<0,001 ¹
HbA _{1c} , %	22	7,0 [6,3; 7,7]	22	6,0 [5,6; 6,7]	<0,001 ¹
Количество получаемых сахароснижающих препаратов	44	0 [0; 1]	44	0 [0; 1]	0,109 ¹
АГ, n (%)	39	37 (95%)	39	27 (69%)	0,004 ²

Примечание. ¹ — критерий Вилкоксона; ² — критерий Мак-Немара. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$.

зафиксирована нормализация утреннего АКТГ: до — 1 [1; 2,1], после — 8,3 [2,6; 15,0] пг/мл ($p<0,01$).

Отдаленные клинические исходы сопутствующих заболеваний оценивались у 40 пациентов с подтвержденной ремиссией заболевания. Медиана наблюдения составила 18 [12; 36] мес.

Углеводный обмен. На дооперационном этапе диагноз СД установлен в 45% случаев (18/40). Улучшение

углеводного обмена через 6 мес после ОА зафиксировано у 16/18 пациентов (88,8%). Динамика снижения уровня HbA_{1c} составила около 1%: до ОА — 7,0 [6,3; 7,7], после ОА — 6,0 [5,6; 6,7] ($p<0,01$). Прием лекарств прекращен полностью у 1 пациента (5,5%), уменьшение количества сахароснижающих препаратов потребовалось у 2 пациентов (11%). Пациентам, находившимся на базис-болюсной инсулинотерапии (4/18), в отдаленном периоде была

Таблица 3. Сравнительный анализ групп с наличием и отсутствием ремиссии (n=44)

Признак	Ремиссия есть		Ремиссии нет		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Объем остаточной ткани, см ³	40	6,0 [1,6; 18,7]	4	6,2; 7,4; 11,1; 16,5;	0,527
Удаленная опухолевая ткань, %	40	72,3 [58,9; 94,1]	4	44,6; 59,3; 73,5; 76,6	0,403
Кортизол после ПДТ1 до операции, нмоль/л	40	466 [291; 718]	4	408; 503; 559; 639	0,918
СКМ до операции, нмоль/сут	39	900 [468; 1779]	4	1892; 2134; 3124; 5063	0,011
АКТГ до операции, пг/мл	40	1,1 [0,0; 2,1]	4	0; 1; 1; 1,4	0,501
Уровень кортизола в 1-е сутки, нмоль/л	31	271,0 [188,0; 380,0]	4	566; 628; 741; 829	0,002

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$.

снижена суточная доза инсулинов в 88,8% случаев (3/4), соответственно у 1 больного (11,2%) была продолжена в том же объеме.

Артериальная гипертензия. После ОА наблюдалось значительное улучшение показателей АД. Из 36 пациентов с АГ до операции антигипертензивные препараты были отменены у 10 пациентов (27,7%) после хирургического лечения. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов снижено в 44,4% случаев (16/36), при этом терапия оставлена в прежнем объеме у четверти пациентов (9/37).

Масса тела. В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в уменьшении массы тела. ИМТ снизился с 30,8 [27,5; 34,4] до 28,5 [23,9; 32,2] кг/м² ($p<0,01$).

Произведен анализ факторов, потенциально влияющих на возможность достижения ремиссии СК, среди которых: объем остаточной опухолевой ткани, процент удаленной опухолевой ткани, дооперационные уровни кортизола в ходе ПДТ1, СКМ, АКТГ. Однако статистически значимого влияния на исследуемый параметр в нашей работе выявлено не было (табл. 3).

В связи с получением данных о статистически значимом влиянии уровня кортизола, определенного в течение 1-х суток после ОА, на ремиссию заболева-

ния ($p=0,002$), проведен ROC-анализ с целью оценки диагностической значимости данного показателя. AUC составила 0,992 (95% ДИ 0,929–1,000), что свидетельствует о высокой диагностической эффективности. Согласно индексу Юдена, была выбрана точка cut-off, равная 566 нмоль/л. ROC-кривая представлена на рисунке 1.

Операционные характеристики точки cut-off 566 нмоль/л:

- чувствительность — 97% (95% ДИ 90–97%);
- специфичность — 100% (95% ДИ 46–100%);
- прогностичность положительного результата — 100% (95% ДИ 93–100%);
- прогностичность отрицательного результата — 80% (95% ДИ 36–80%).

Таким образом, при уровне кортизола, более или равном 566 нмоль/л, вероятность отсутствия ремиссии будет составлять не менее 93%.

В послеоперационном периоде также проводилась оценка развития НН как одного из критериев эффективности ОА, а также длительности ремиссии. НН развилась у 26/44 (59% 95% ДИ 43–74%) пациентов. Длительность НН составила 6 [3; 12] мес. Ремиссия развилась у 40/44 (88%, 95% ДИ 78–97%) пациентов. ДИ для частоты рассчитан методом Клоппера-Пирсона, при этом длительность ремиссии составила 12 [8; 36] мес.

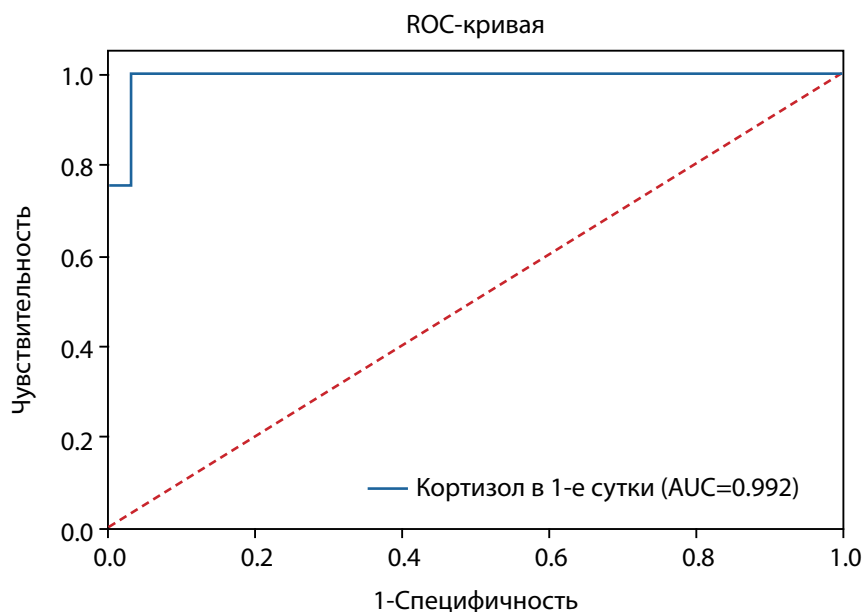


Рис. 1. ROC-анализ уровня кортизола в 1-е сутки для диагностики ремиссии.

Таблица 4. Сравнительный анализ групп с наличием и отсутствием НН (n=44)

Признак	НН есть		НН нет		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Объем остаточной ткани, см ³	26	4,0 [1,2; 19,8]	18	7,2 [5,1; 14,8]	0,676
Удаленная узловатая ткань, %	26	70,2 [51,6; 94,3]	18	73,0 [62,4; 80,8]	0,543
Кортизол после ПДТ1 до операции, нмоль/л	26	633 [300; 707]	18	424 [263; 639]	0,417
СКМ до операции, нмоль/сут	25	760 [474; 1652]	18	1402 [505; 2134]	0,252
АКТГ до операции, пг/мл	26	1,1 [0,0; 2,0]	18	1,0 [0,0; 2,8]	0,703
Уровень кортизола в 1-е сутки, нмоль/л	17	189,4 [113,0; 220,0]	18	421,5 [325,0; 566,0]	<0,001

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$.

Таблица 5. Матрица классификации 35 пациентов с наличием и отсутствием НН по уровню кортизола в 1-е сутки с точкой cut-off, равной 325 нмоль/л

	НН есть	НН нет
Кортизол <325 нмоль/л	17	4
Кортизол ≥325 нмоль/л	0	14

По результатам анализа можно заключить, что развитие НН не зависит от объема остаточной ткани ($p=0,67$) или от доли удаленной узловатой ткани ($p=0,543$). Гормональные показатели до операции также не позволяют спрогнозировать вероятность развития НН. В результате сравнительного анализа было показано, что уровень кортизола в 1-е сутки после операции статистически значимо ниже в группе с НН. Сравнительный анализ представлен в таблице 4.

С учетом полученных данных оценена диагностическая значимость определения уровня кортизола в 1-е сутки в качестве предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН. ROC-кривая представлена на рисунке 2.

Получена высокая диагностическая эффективность изучаемого предиктора — площадь под кривой (AUC)=0,961 (95% ДИ 0,894–1,000). Согласно индексу Юдена, была выбрана точка cut-off, равная 325 нмоль/л.

Матрица классификации cut-off точки представлена в таблице 5.

Операционные характеристики точки cut-off:

- чувствительность — 100% (95% ДИ 83–100%);
- специфичность — 78% (95% ДИ 62–78%);
- прогностичность положительного результата — 81% (95% ДИ 67–91%);
- прогностичность отрицательного результата — 100% (95% ДИ 79–100%).

Таким образом, вероятность НН при уровне кортизола в 1-е сутки менее 325 нмоль/л составляет 67–91%, при уровне, большем или равном 325 нмоль/л, НН не будет с вероятностью от 79% до 100%.

По результатам сравнительного анализа между группами с различными формами СК при МДГН выявлено отсутствие статистически значимых различий по исходу ОА: ремиссия ($p=0,269$), развитие и длительность НН ($p=0,717$ и $p=0,152$ соответственно), показателям гормонального

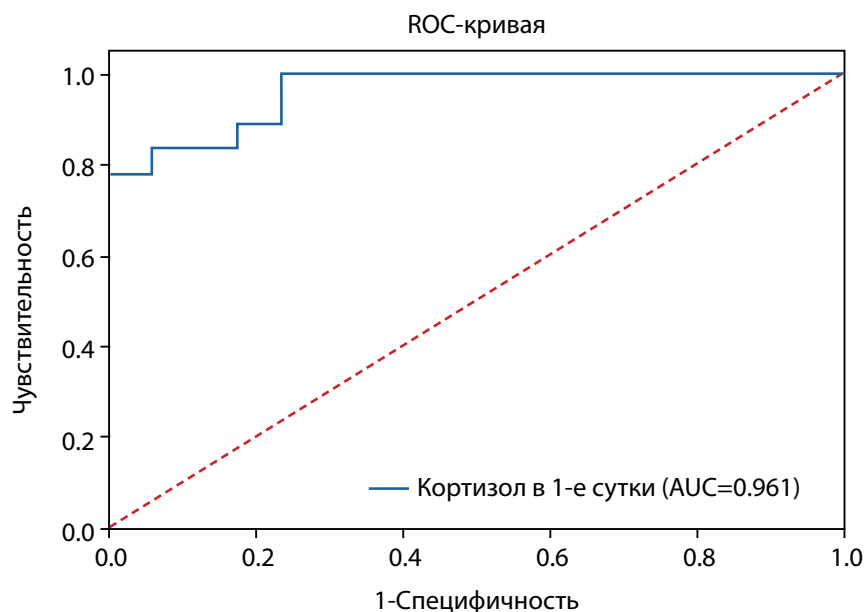


Рис. 2. ROC-анализ уровня кортизола в 1-е сутки в качестве предиктора развития надпочечниковой недостаточности после ОА.

Таблица 6. Сравнительный анализ пациентов с манифестным СК и ФАПК (n=44)

Признак	Манифестный СК		ФАПК		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	
Ремиссия	21	18 (86)	23	22 (96)	0,269 ³
НН	21	13 (62)	23	13 (57)	0,717 ²
Длительность НН, мес	13	6 [6; 12]	13	4 [2; 9]	0,152 ¹
ΔКортизол после ПДТ1, нмоль/л	8	-492 [-589; -153]	8	-111 [-334; -74]	0,083 ¹
ΔСКМ, нмоль/сут	11	-793,0 [-2075,0; -428,3]	11	-280,0 [-826,0; 11,0]	0,088 ¹
ΔАКТГ, пг/мл	14	2,95 [0,90; 9,00]	16	8,80 [5,05; 16,00]	0,056 ¹
ΔHbA _{1c} , %	9	-0,7 [-2,5; -0,3]	13	-0,6 [-1,1; -0,4]	0,947 ¹
ДИМТ, кг/м ²	21	-2,4 [-4,7; -1,2]	23	-2,1 [-4,3; -0,5]	0,275 ¹
ΔКоличества получаемых сахароснижающих препаратов	21	0 [0; 0]	23	0 [0; 0]	0,780 ¹

Примечание. ¹ — критерий Манна-Уитни; ² — критерий χ^2 ; ³ — точный двусторонний критерий Фишера. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/9=0,006$.

обследования: кортизол в ходе ПДТ1 ($p=0,083$), СКМ ($p=0,088$) и АКТГ ($p=0,056$). В равной степени полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимого влияния процента удаленной ткани надпочечника ($p=0,403$) или объема остаточной узловой ткани ($p=0,527$) на исход ОА. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения гормонально-активных форм МДГН является хирургическое вмешательство. В результате анализа данных, полученных в ходе текущего исследования, можно заключить, что ОА приводит к благоприятным результатам хирургического лечения у пациентов с СК при МДГН даже в случае высоких предоперационных уровней общего и свободного кортизола и/или значительно объема опухолевой ткани.

Полученные результаты демонстрируют благоприятное влияние оперативного лечения на течение сопутствующих заболеваний. Наиболее свежие данные представлены в работе W. Wang и соавт. (2022 г.), по результатам которой ОА обладает не столь удовлетворительными исходами по сравнению с дебютным исследованием E. Debillon и соавт. (2015 г.). Так, частота ремиссии гиперкортицизма после оперативного лечения у W. Wang и соавт. достигает лишь 70,8% с рецидивом в 55,2%, у E. Debillon и соавт. эукортицизм с 5-летним безрецидивным периодом достигнут у всех пациентов [4, 9]. Полученные нами результаты в большей степени подтверждают данные, полученные A. Osswald и соавт., Y. Xu и соавт., C. Lamas и соавт. и M. Iacobone и соавт. [5–8]. Нами была получена высокая частота достижения ремиссии — 88% случаев. С медианой наблюдения, равной 18 [12; 36] мес, рецидив гиперкортицизма зафиксирован у 12,5%, длительность безрецидивного периода составила 12 [8; 36] мес.

При анализе возможных предикторов отсутствия достижения ремиссии СК при МДГН после ОА: предоперационные уровни кортизола в ходе ПДТ1, СКМ, АКТГ, объем остаточной опухолевой ткани, процент удаленной опухолевой ткани, уровень кортизола, определенного в течение 1-х суток, только последний показатель по-

казал статистически значимое влияние ($p=0,002$). Нами был проведен ROC-анализ, по данным которого установлено, что при уровне кортизола, большем или равном 566 нмоль/л, вероятность отсутствия ремиссии будет составлять не менее 93% ($AUC=0,092$). Однако объем выборки ($n=4$) ставит под сомнение ее репрезентативность, необходимо дальнейшее накопление данных. Перспективным является исследование различных генетических факторов (герминальных и соматических мутаций в тканях) как факторов, предположительно отягощающих течение МДГН.

В настоящий момент ОА показала значительные результаты по влиянию на течение коморбидных состояний и представляет оптимальный вариант лечения метаболических заболеваний (ожирения, СД2, дислипидемии и др.) при МДГН. В отношении углеводного обмена: сахароснижающая эффективность ОА обусловлена в большей степени снижением влияния кортизола на различные системы организма, в частности уменьшением инсулинорезистентности. По результатам нашего исследования, коррекция углеводного обмена зафиксирована в 88,8% случаев, при этом наблюдалось не только улучшение показателей HbA_{1c}, но также в половине случаев пациентам была скорректирована терапия — сокращено количество принимаемых сахароснижающих препаратов или редуцированы суточные дозировки базис-болюсной инсулинотерапии. Выявлено, что ОА является эффективным и быстрым методом снижения веса у пациентов с СК при МДГН. Медиана снижения ИМТ составила -2,3 [-4,5; -0,8] кг/м² ($p<0,01$). Равным образом полученные нами данные свидетельствуют об улучшении течения АГ в 72,1% случаев. У значительной части больных (44,7%) было снижено количество принимаемых антигипертензивных препаратов. Дополнительно нами был проведен сравнительный анализ двух групп больных с манифестным СК и ФАПК. Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено, ОА в равной степени улучшает течение ассоциированных с СК заболеваний вне зависимости от тяжести течения заболевания.

У части больных с МДГН ОА приводит к развитию НН в послеоперационном периоде. Несмотря на двустороннее поражение, наличие резидуальной узловой ткани контралатерального надпочечника, в нашем исследовании

была выявлена неожиданно высокая частота НН — 59%, у 1 пациента зафиксирована латентная послеоперационная НН. На сегодняшний день не разработан алгоритм диагностики НН. Тривиальная диагностика НН (тест с 1–24 АКТГ или тест с гипогликемией) невозможен вследствие стойкого подавления АКТГ у пациентов с длительным течением гиперкортицизма. Тест с гипогликемией направлен на стимуляцию рецепторов MCR2, однако у пациентов с послеоперационной НН нарушены синтез и секреция АКТГ, необходимого для активации MC2R. Более того, как показывает практика, не всем пациентам с МДГН после ОА необходима терапия гидрокортизоном. Нами произведен анализ диагностической ценности кортизола, определенного в течение первых суток (8:00–9:00) в качестве предиктора развития НН. По данным ROC-анализа, cut-off уровень кортизола установлен на отметке 325 нмоль/л (AUC= 0,992; 95% ДИ 0,894–1,000), при данном уровне вероятность развития НН составляет приблизительно 81%. Однако необходимо проведение дополнительных исследований с расширенной выборкой больных для валидации данного метода.

Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются малая выборка пациентов, отсутствие групп сравнения и рандомизации, однако необходимо отметить, что это не входило в задачи нашего исследования.

Направления дальнейших исследований

С целью валидации метода прогнозирования развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН, а также определения критериев отсутствия достижения ремиссии после ОА необходимо проведение дополнительных исследований на больших выборках больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является эффективным методом лечения пациентов с СК при МДГН, который в подавляющем большинстве случаев приводит к биохимической ремиссии СК с высокими показателями безрецидивного периода. Также в результате нашего исследования получены данные

о благоприятном влиянии ОА на течение сопутствующих коморбидных заболеваний. Тем не менее эффект носит временный характер, в связи с чем пациенты после перенесенной ОА нуждаются в динамическом (полугодовом/ежегодном) обследовании для исключения рецидива гиперкортицизма. В ходе данного исследования выявлена высокая диагностическая ценность показателя утреннего уровня кортизола крови, определенного в течение 1-х суток после ОА, у пациентов с МДГН в качестве предиктора развития НН в послеоперационном периоде. При падении уровня кортизола менее 325 нмоль/л вероятность развития НН составляет приблизительно 81%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе авторов при инструментальном обеспечении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Шевз А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Бельцевич Д.Г. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Елфимова А.Р. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Деркач Д.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Романова А.Н. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Эбзеева А.К. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении и анализ результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–2831. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
2. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):489–494. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470489>
3. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(2):107–116. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-3630>
4. Debillon E, Velayoudom-Cephe FL, Salenave S, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4417–4424. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2662>
5. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-term outcome of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2985–2993. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02204>
6. Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626–1632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2059-9>
7. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, et al. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia? Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):237–240. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460237>
8. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH). *World J Surg.* 2008;32(5):882–889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9408-5>
9. Wang W, Lian P, Deng J, et al. A 30-year, single-center experience of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.* 2022;28(7):690–695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.04.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шевэ Анастасия [Anastassia Chevais, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>;

eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkatch, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2622-8858>;

eLibrary SPIN: 9549-1557; e-mail: dmitriy_derkatch@mail.ru

Романова Алина Николаевна [Alina N. Romanova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4994-2456>;

e-mail: himmel98@mail.ru

Эбзеева Аминат Канаматовна [Aminat K. Ebzeeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3951-4338>;

e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 09.02.2023. Рукопись одобрена: 27.02.2023. Received: 09.02.2023. Accepted: 27.02.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Елфимова А.Р., Деркач Д.А., Романова А.Н., Эбзеева А.К. Односторонняя адреналэктомия при двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 20-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Beltsevich DG, Elfimova AR, Derkatch DA, Romanova AN, Ebzeeva EK. Unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine surgery*. 2023;17(1):20-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12779>

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА МЕНСТРУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ



© Г.В. Семикова*, С.В. Дора, З.В. Швеце, Е.А. Кульчицкая, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ОБОСНОВАНИЕ. Ожирение сопровождается развитием нарушений менструального цикла (НМЦ), снижением овариального резерва и фертильности. Лечение ожирения способствует нормализации репродуктивной функции женщины. Наиболее эффективным методом лечения ожирения признана бариатрическая хирургия, при этом наиболее распространенным вмешательством является продольная резекция желудка (ПРЖ), влияние которой на менструальную функцию и овариальный резерв изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние ПРЖ на менструальную функцию и овариальный резерв женщин репродуктивного возраста с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы пациентки с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² в возрасте от 25 до 36 лет. Исходно и через 6 мес после ПРЖ определялись характеристики менструальной функции, производился расчет ИМТ и HOMA-IR, определялся уровень антимюллерова гормона (АМГ). Полученные показатели сравнивались у пациенток с/без НМЦ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациенток через 6 мес после ПРЖ произошло снижение ИМТ: 30,1 кг/м² (29,3–32,1) и 39,3 кг/м² (37,3–41,0) ($p < 0,001$), HOMA-IR: 5,0 (4,1–5,9) и 2,8 (2,1–3,2) ($p = 0,001$). Исходный уровень АМГ у пациенток с НМЦ ($n = 12$) был ниже, чем у пациенток с нормальной менструальной функцией ($n = 10$): 2,4 нг/мл (1,9–2,0) и 3,2 нг/мл (2,6–4,2) соответственно ($p = 0,032$). Значимое повышение уровня АМГ произошло только в группе пациенток с исходными НМЦ ($p = 0,04$). НМЦ сохранились лишь у 3 женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполнение ПРЖ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением ассоциировано с нормализацией менструальной функции и повышением АМГ, а также уменьшением степени инсулинорезистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; инсулинорезистентность; нарушения менструального цикла; антимюллеров гормон; продольная резекция желудка.

INFLUENCE OF SLEEVE GASTRECTOMY ON MENSTRUAL FUNCTION AND OVARIAN RESERVE IN PATIENTS WITH OBESITY

© Galina V. Semikova*, Svetlana V. Dora, Zlata V. Shvets, Elizaveta A. Kulchitskaya, Anna R. Volkova

First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Obesity is associated with development of menstrual disorders (MD), a decrease in ovarian reserve and infertility. Treatment of obesity contributes to the normalization of the reproductive function of women. Bariatric surgery is known to be the most effective method of obesity treatment, while the most common intervention is the sleeve gastrectomy (SG), the effect of which on menstrual function and ovarian reserve has not been studied enough.

AIM: To study the effect of SG on menstrual function and ovarian reserve in obese women of reproductive age

MATERIALS AND METHODS: Female patients with BMI ≥ 35 kg/m² aged 25 to 36 years were examined. At baseline and 6 months after SG, the characteristics of menstrual function were determined, BMI and HOMA-IR were calculated, and the level of anti-Müllerian hormone (AMH) was measured. The obtained parameters were compared in patients with and without MD

RESULTS: In all patients, 6 months after SG, there was a decrease in BMI: 30.1 kg/m² (29.3–32.1) and 39.3 kg/m² (37.3–41.0) ($p < 0.001$), HOMA-IR: 5.0 (4.1–5.9) and 2.8 (2.1–3.2) ($p = 0.001$). The initial level of AMH in patients with MD ($n = 12$) was lower than in patients with normal menstrual function ($n = 10$): 2.4 ng/ml (1.9–2.0) and 3.2 ng/ml (2.6–4.2), respectively ($p = 0.032$). A significant increase in AMH levels occurred only in the group of patients with MD ($p = 0.04$). MD remained only in 3 women.

CONCLUSION: SG in patients of reproductive age with obesity is associated with the normalization of menstrual function and an increase in AMH, as well as a decrease in the degree of insulin resistance.

KEYWORDS: obesity; insulin resistance; menstrual disorders; anti-Müllerian hormone; sleeve gastrectomy.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение является распространенной медико-социальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 13,6% взрослого населения имеют избыточную массу тела или ожирение [1].

Мировые тенденции заболеваемости ожирением затрагивают и женщин репродуктивного возраста. Согласно докладу Всемирной Федерации по борьбе с ожирением (WOF — World Obesity Federation), ожирение III степени (морбидное, характеризующееся индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²) выявлено у 45,1 млн

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

женщин, а ожирение II степени ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) — у 136 млн женщин [2].

Ожирение сопровождается не только увеличением сердечно-сосудистого риска вследствие формирования инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена и дислипидемии, но и существенными нарушениями в женской репродуктивной системе. К последствиям ожирения у женщин относят нарушения менструального цикла (НМЦ), ановуляцию, различные осложнения беременности, слабость родовой деятельности, эндометриоз, синдром поликистозных яичников. Также установлено, что ожирение значительно повышает риск развития рака яичников и эндометрия [3–5].

Патогенез формирования НМЦ и развития бесплодия у пациенток с ожирением достаточно сложен и зависит от многих факторов: возраста и этнической принадлежности женщины, ряда генетических факторов, особенностей распределения и скорости накопления жировой клетчатки. Тем не менее большинство исследователей признают, что основную роль в развитии НМЦ и снижении фертильности играет инсулинорезистентность, которой сопровождается развитие ожирения. Под действием инсулина в надпочечниках усиливается синтез андрогенов, преобразующихся в эстрогены под действием ароматаз жировой ткани. По механизму отрицательной обратной связи происходит изменение секреции гонадотропинов, что влечет за собой нарушение фолликулогенеза и приводит к ановуляции. Кроме того, гиперинсулинемия приводит к подавлению секреции глобулина, связывающего половые гормоны [6]. Помимо инсулинорезистентности, отмечают также роль адипоцитокинов, в частности, лептина. Наблюдающаяся при ожирении гиперлептинемия приводит к ингибированию стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, нарушению фолликулогенеза и созревания ооцита в яичнике. Лептинорезистентность при ожирении приводит к снижению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, что также приводит к НМЦ и ановуляции. Снижение фертильности у женщин с ожирением отражено и в отчете ВОЗ: частота бесплодия среди женщин с ожирением достигает 48% [1].

Предполагается, что овариальный резерв у пациенток с ожирением снижен по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ. В настоящее время основным маркером овариального резерва принято считать уровень антимюллерова гормона (АМГ), отвечающего за созревание фолликулов. АМГ секретируется только клетками гранулезы яичников, а его уровень косвенно отражает количество первичных и антральных фолликулов [7]. По данным современной литературы, у женщин с ожирением определяются более низкие значения АМГ, чем у женщин с нормальной массой тела. В исследовании Григорян О.Р. ($n=500$, возраст — 20–30 лет) у женщин с ожирением был значимо снижен уровень АМГ, что было ассоциировано с уменьшением объема яичников и количества антральных фолликулов [8].

Доказано, что лечение ожирения ассоциировано с регрессом репродуктивных нарушений, нормализацией менструальной функции и восстановлением овуляции [9, 10]. Наибольшую эффективность в лечении ожирения продемонстрировали методы бариатрической хирургии [11]. Самой распространенной бариатрической операцией в настоящее время является продоль-

ная резекция желудка (ПРЖ): на ее долю приходится 67% всех бариатрических операций. В связи с возрастающей частотой выполнения бариатрических вмешательств представляется актуальным изучение динамики менструальной функции и показателей овариального резерва у пациенток с ожирением. Имеющиеся на настоящий момент данные противоречивы и немногочисленны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить влияние продольной резекции желудка на менструальную функцию и овариальный резерв женщин репродуктивного возраста с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

Время исследования. 02.2020–11.2022.

Исследуемые популяции

Критерии включения в исследование: наличие ожирения ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$), возраст от 18 до 40 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: предшествовавшие беременности (включая прерванные и эктопические), наличие подтвержденной гинекологической патологии (в т.ч. синдрома поликистозных яичников), прием комбинированных оральных контрацептивов и препаратов прогестерона в течение года, предшествующего операции; диагностированный сахарный диабет 2 типа; вторичный характер ожирения при эндокринных заболеваниях, гиперпролактинемия, депрессивное расстройство средней и тяжелой степени.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Таким образом, из 76 обследованных пациенток репродуктивного возраста с ожирением II и III степени ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$), которым была выполнена ПРЖ, в исследование были включены 22 пациентки в возрасте от 25 до 36 лет. Столь жесткие критерии включения были выбраны для минимизации влияния возраста, а также сопутствующей эндокринной и гинекологической патологии и их медикаментозной коррекции на характер менструального цикла и уровень АМГ исследуемых пациенток. Всем пациенткам была проведена лапароскопическая ПРЖ по стандартной методике [12].

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Методы

У всех включенных в исследование пациенток исходно и через 6 мес после ПРЖ производилось антропометрическое исследование, ИМТ рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2};$$

производился опрос относительно характеристик менструального цикла. Исходно и через 6 мес после ПРЖ

на основании уровней глюкозы и инсулина плазмы натощак рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по следующей формуле:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / 22,5.$$

Пороговым значением инсулинорезистентности считали $\text{HOMA-IR} \geq 2,7$. У всех пациенток исходно и через 6 мес определяли уровень АМГ с целью косвенной оценки овариального резерва. В зависимости от наличия НМЦ пациентки были разделены на две группы: с исходными НМЦ и без них. Анализируемые исходные и послеоперационные показатели сравнивались между группами.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также непараметрической статистики. При анализе использовали методы непараметрической статистики; данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Значимость различий определялась с помощью критерия Манна-Уитни, значимыми считались различия групп при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (протокол заседания локального этического комитета №161 от 21 апреля 2014 г.). Каждая пациентка получала подробную информацию о проводимом исследовании и давала письменное информированное согласие на участие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 22 пациентки с ожирением II и III степени ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$), перенесших ПРЖ. В зависимости от наличия исходных НМЦ пациентки были разделены на две группы: у пациенток в группе 1 ($n=12$) выявлялись различные НМЦ, у пациенток в группе 2 ($n=10$)

НМЦ не было. Структура НМЦ среди пациенток группы 1 была представлена следующим образом: аномальные маточные кровотечения наблюдались у 5 женщин (42%), олигоменорея — у 5 (42%), аменорея — у 2 (17%). Возраст пациенток на момент проведения операции составил $31,0 \pm 2,4$ года, исходный ИМТ был равен $39,3 \text{ кг/м}^2$ ($37,3-41,0$). Исходный индекс HOMA-IR в общей группе составил 5,0 ($4,1-5,9$), что соответствует инсулинорезистентности; ни у одной пациентки не было выявлено нормального значения HOMA-IR (менее 2,7). Значимых различий по возрасту, исходному ИМТ, HOMA-IR у обследованных пациенток в группе 1 (с НМЦ) и группе 2 (без НМЦ) не выявлялось.

Исходный уровень АМГ в общей группе составил 2,8 нг/мл ($2,1-3,3$), при этом у пациенток в группе 1 (с НМЦ) значения были ниже, чем в группе 2 (без НМЦ): 2,4 ($1,9-2,9$) и 3,2 ($2,4-3,7$) нг/мл соответственно, $p=0,032$. Значимых корреляций между уровнем АМГ и возрастом пациенток, их ИМТ и HOMA-IR не отмечалось, что подтверждает однородность выделенной группы и минимизирует влияние разброса указанных показателей на маркеры овариального резерва. Уровень АМГ не различался у пациенток с олигоменореей и аномальными маточными кровотечениями; отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено малым размером групп и жесткой непараметрической статистикой.

Через 6 мес после проведения ПРЖ пациентки были вызваны и повторно обследованы. Бариатрическая операция была эффективна в снижении массы тела у всех пациенток. В общей группе ИМТ после ПРЖ был равен $30,1 \text{ кг/м}^2$ ($29,3-32,1$), что значительно меньше исходных показателей ($p < 0,001$). Также определялось уменьшение индекса HOMA-IR на 43,3% ($29,4-59,2$) от исходных значений: через 6 мес после ПРЖ индекс HOMA-IR составил 2,8 ($2,1-3,2$), что значительно ниже исходных значений ($p=0,001$) и практически отражает процессы нормализации чувствительности к инсулину периферических тканей (значение 2,8 является пограничным значением с нормой).

Спустя 6 мес после ПРЖ уровень АМГ в общей группе повысился до 3,1 нг/мл ($2,8-3,5$), что было несколько выше исходных показателей, однако значимые различия определялись только в группе 1 (с исходными НМЦ),

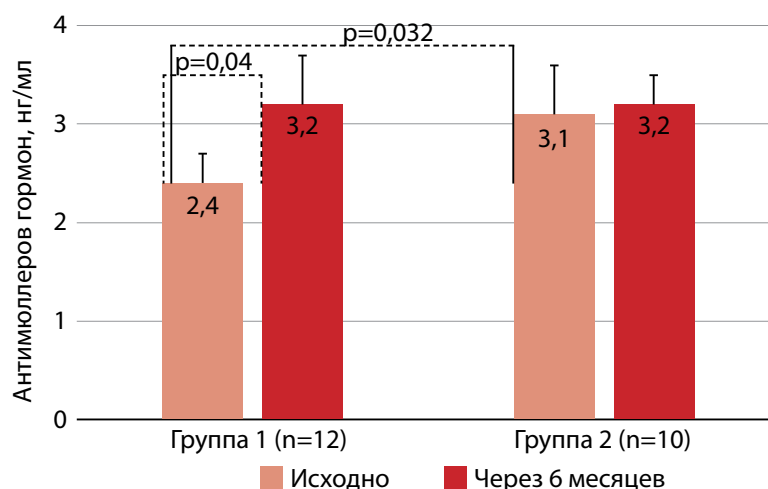


Рисунок 1. Уровень антимюллера гормона у пациенток с ожирением исходно и через 6 месяцев после продольной резекции желудка. Группа 1 ($n=12$) — пациентки с исходными нарушениями менструального цикла, группа 2 ($n=10$) — пациентки без исходных нарушений менструального цикла.

данные представлены на рисунке 1. Следует отметить, что у части пациенток ($n=6$; 2 пациентки в группе 1, а также 4 пациентки в группе 2) не произошло повышения уровня АМГ плазмы (различия по сравнению с исходным уровнем на 0,1–0,3 нг/мл), что, вероятно, связано с генетическими или гинекологическими причинами снижения фолликулярного резерва и требует дальнейшего изучения. В группе 2 (без исходных НМЦ) уровень АМГ существенно не изменился.

Среди пациенток группы 1 (с исходными НМЦ) после ПРЖ НМЦ сохранились лишь у 3 женщин из 12, при этом у двух женщин сохранялась олигоменорея, а у одной — аномальные маточные кровотечения. У одной пациентки из группы 2 произошло незначительное снижение уровня АМГ на 0,4 нг/мл, что может быть связано с индивидуальной реакцией организма пациентки на операционный стресс. Через 6 мес после проведения ПРЖ НМЦ *de novo* выявлено не было. Спонтанных беременностей в обследуемых группах не возникло; пациенткам была рекомендована барьерная контрацепция в течение как минимум 1 года после производственного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты проспективного наблюдения пациенток репродуктивного возраста с ожирением в течение 6 мес после выполнения ПРЖ. В процессе отбора пациенток исследователи преследовали цель минимизировать влияние возраста, а также сопутствующей гинекологической, эндокринной и соматической патологии на показатели овариального резерва и характеристики менструального цикла. Важным критерием невключения был сахарный диабет 2 типа, поскольку процессы гликирования белков могут оказывать значимое влияние на менструальную функцию. Наиболее трудной задачей в процессе отбора пациентов было включение пациенток молодого возраста с НМЦ, которые не получали терапию препаратами прогестерона или комбинированными оральными контрацептивами. Пациентки молодого возраста с НМЦ, как правило, наблюдаются эндокринологами или гинекологами-эндокринологами, а направление на бариатрическую операцию происходит в большинстве случаев после ряда попыток медикаментозной коррекции веса и менструальной функции. В связи с крайне жесткими критериями включения исследуемая выборка пациенток характеризовалась небольшой величиной ($n=22$), однако была весьма однородна.

Полученные в исследовании результаты указывают на то, что у пациенток с ожирением II и III степени и НМЦ уровень АМГ ниже, чем у пациенток без НМЦ. Также установлено, что у данных пациенток уровень АМГ достоверно возрастает через 6 мес после выполнения продольной резекции желудка, что ассоциируется с нормализацией менструальной функции у большинства пациенток. Стоит отметить, что в большей части литературных источников, посвященных менструальной функции и уровню АМГ после бариатрических операций, группы пациенток характеризуются большой неоднородностью по возрасту и акушерско-гинекологическому анамнезу. Тем не менее, согласно метаанализу В. Lv и соавт. ($n=725$), различ-

ные НМЦ у пациенток с ожирением после бариатрических операций встречаются существенно реже, чем исходно [13]. Как следует из работы М. Teitelman и соавт. ($n=515$), выполнение бариатрических операций даже у пациенток пременопаузального возраста ассоциировано с нормализацией менструальной функции: о нерегулярных менструациях сообщали 38,6% пациенток исходно и 25,0% пациенток через 1 год после бариатрической операции ($p<0,001$) [14]. Из работ, сопоставимых по дизайну, можно отметить исследование V. Pilone и соавт., также выполненное на небольшой выборке пациенток, перенесших ПРЖ ($n=53$). У обследованных пациенток определялись значимое повышение уровня АМГ через 3 и 6 мес после ПРЖ, а также улучшение показателей менструальной функции в послеоперационном периоде [15]. Таким образом, полученные сведения соответствуют литературным данным. Представляет интерес тот факт, что степень снижения ИМТ и НОМА-IR не коррелировала с динамикой АМГ. Впрочем, поскольку все пациентки успешно снизили массу тела, у исследователей не было возможности оценить динамику АМГ у пациенток, которым не удалось достичь эффективного снижения массы тела. Также перспективным является дальнейшее наблюдение за сформированной группой, особенно за пациентками ($n=6$), чей уровень АМГ практически не изменился после операции, а также за пациентками ($n=3$), у которых сохранились нарушения менструальной функции после выполнения ПРЖ.

Перспективой дальнейшего исследования являются расширение выборки с соблюдением прежних строгих критериев отбора, а также формирование группы пациенток после гастрешунтирования — второй широко распространенной бариатрической операции. Определение вклада вида бариатрического вмешательства в нормализацию уровня АМГ и менструальной функции позволит индивидуализировать лечебную тактику у пациенток с ожирением и НМЦ, а также признаками снижения овариального резерва, что особенно важно для пациенток с первичным бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с ожирением и НМЦ уровень АМГ ниже, чем у пациенток без НМЦ, но возрастает через 6 мес после выполнения ПРЖ, что ассоциируется с нормализацией менструальной функции у большинства пациенток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. World Health Organization [Internet]. *World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [cited 03.05.2023]. Available from: <http://apps.who.int/iris>
2. World Obesity Federation [Internet]. Obesity: missing the 2025 global targets. Trends, Costs and Country Reports. March 2020 [cited 03.05.2023]. Available from: <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-day-all-countries-significantly-off-track-to-meet-2025-who-targets-on-obesity>
3. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):R5-12. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00440>.
4. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2022;19(2):e1003679. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003679>
5. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):884-895. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw158>
6. Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Медицинский вестник Юга России*. — 2020. — Т. 11. — №3. — С. 15-19. [Volkova NI, Degtyareva YuS. Mechanisms of fertility disorders in obese women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):15-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19>
7. Чайка В.К., Луцик В.В., Попова М.В. Антимюллеров гормон как индикатор различных гинекологических заболеваний (обзор литературы) // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2018. — Т. 23. — №2. [Chajka VK, Lucik VV, Popova MV. Antimullerov gormon kak indikator razlichnyh ginekologicheskikh zabolevanij (obzor literatury). *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2018;23(2). (In Russ.)].
8. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Овариальный резерв у женщин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 69-75. [Grigoryan OR, Mikheev RK, Andreeva EN, Dedov II. Ovarian reserve in women with obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):69-75. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9862>
9. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, et al. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes*. 2014;4(2):61-68. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12048>
10. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
11. Seventh IFSO Global Registry Report 2022. *The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorder* [cited 03.05.2023]. Available from: <https://www.ifso.com/ifso-registry.php>
12. Хациев Б.Б., Кузьминов А.Н., Джанибекова М.А., Узденов Н.А. Техника выполнения лапароскопической продольной резекции желудка при морбидном ожирении // *Эндоскопическая хирургия*. — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 38-41. [Khatsiev BB, Kuzminov AN, Djanibekova MA, Uzdеноv NA. Technique of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Endoscopic Surgery*. 2018;24(1):38-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201824138-41>
13. Lv B, Xing C, He B. Effects of bariatric surgery on the menstruation- and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(1):148-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.09.008>
14. Teitelman M, Grotegut C, Williams N, Lewis J. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg*. 2006;16(11):1457-1463. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206778870148>
15. Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, et al. Evaluation of anti-Müller hormone AMH levels in obese women after sleeve gastrectomy. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):548-551. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1559285>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Семикова Галина Владимировна**, к.м.н. [Galina V. Semikova, PhD]; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 [address: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: Semikovagv@yandex.ru

Дора Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Dora, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; eLibrary SPIN: 9845-0065

Швец Злата Викторовна [Zlata V. Shvets]

Кульчицкая Елизавета Александровна [Elizaveta A. Kulchitskaya]

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н. [Anna R. Volkova, PhD]; ORCID: 0000-0002-5189-9365

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 09.02.2023. Рукопись одобрена: 20.04.2023. Received: 09.02.2023. Accepted: 20.04.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Семикова Г.В., Дора С.В., Швец З.В., Кульчицкая Е.А., Волкова А.Р. Влияние продольной резекции желудка на менструальную функцию и овариальный резерв у пациенток с ожирением // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 30-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12780>

TO CITE THIS ARTICLE:

Semikova GV, Dora SV, Shvets ZV, Kulchitskaya EA, Volkova AR. Influence of sleeve gastrectomy on menstrual function and ovarian reserve in patients with obesity. 2023;17(1):30-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12780>

РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПОРАДИЧЕСКИМИ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Д.А. Салимгереева*, И.Ю. Фейдоров, И.Е. Хатьков

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Доступность современных высокоточных методов диагностики привела к увеличению выявляемости нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы. Если при локализованных функционирующих опухолях необходимость оперативного лечения не вызывает сомнений, то способа объективизации выбора тактики при нефункционирующих бессимптомных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, за исключением размера опухоли, в настоящее время нет.

Тактика лечения бессимптомных нефункционирующих нейроэндокринных опухолей T1 (размером менее 2 см) остается спорной. Согласно данным литературы, оперативное лечение образований до 2 см не всегда позволяет достичь увеличения выживаемости. В то же время даже в высокопоточных центрах операции на поджелудочной железе обладают высокой частотой осложнений и летальностью. Проспективных рандомизированных исследований, которые бы сравнивали наблюдение и оперативное лечение, на данный момент не опубликовано. Зарубежные клинические рекомендации неоднозначно отвечают на вопрос о тактике лечения подобных неоплазий, в то время как в отечественных данная проблема не освещается вовсе. Рекомендации опираются на данные гетерогенных ретроспективных исследований, поэтому задачей научного поиска является определение критериев отбора пациентов для динамического наблюдения или оперативного лечения.

В данной статье представлен обзор 60 научных публикаций, освещающих проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли; панкреатические неоплазии; нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; наблюдение; панкреатодуоденальная резекция; дистальная резекция поджелудочной железы; энуклеация опухоли.

PANCREATIC RESECTIONS OR OBSERVATION IN MANAGEMENT OF SPORADIC NON-FUNCTIONING STAGE T1 NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS (PNET) (LITERATURE REVIEW)

© Diana A. Salimgereeva*, Ilia Y. Feidorov, Igor E. Khatkov

Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russia

The availability of modern high-precision diagnostic methods increased the detection rate of pancreatic neuroendocrine neoplasia (pNEN). There is no doubt concerning the necessity of surgical treatment for localized functioning tumors, while currently there is no objective way to choose the tactic for non-functioning asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas (pNET) with the exception of the tumor size.

Treatment tactics for non-functioning asymptomatic T1 neuroendocrine tumors (less 2 cm in size) are debatable. According to literature surgical treatment for lesions less than 2 cm does not always increase survival. In the same time even in high-volume centers pancreatic surgery shows high morbidity and mortality rate. Prospective randomized trials comparing surveillance and operative treatment are not published yet, as far as authors concerned. International guidelines answer the question of treatment such neoplasms ambiguously, while national Russian recommendations do not cover the topic. Guidelines are based on heterogeneous retrospective studies; therefore, the aim of scientific research is to determine reliable criteria for patient selection for dynamic observation or surgical treatment.

This article provides an overview of 60 scientific publications covering the problem.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors; pancreatic neoplasms; pancreatic neuroendocrine tumor; observation; pancreaticoduodenectomy; distal pancreatectomy, tumor enucleation.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные неоплазии поджелудочной железы (НЭН ПЖ) представляют собой гетерогенную группу относительно редких образований, обладающих различным прогнозом, что определяется размером опухоли,

функциональным статусом, степенью ее дифференцировки и распространенности опухолевого процесса.

В 2019 г. в РФ в структуре НЭН всех локализаций 16,9% пришлось на ПЖ; что составляет 2–4% всех опухолей ПЖ, или порядка 7% злокачественных [1]. Заболеваемость НЭН ПЖ в мире составляет приблизительно

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



1 случай на 100 тыс. населения, пик приходится на возраст 60–80 лет [2], повсеместно отмечается ее прирост, что получило название «нейроэндокринного торнадо». Согласно данным Е. Куо и соавт. 2013 г. [3], за 22 года в США заболеваемость только малыми НЭН ПЖ (менее 2 см) увеличилась на 710,4%.

Считается, что нейроэндокринные опухоли несколько чаще встречаются у мужчин. Так, по данным М. Sonbol и соавт., к 2016 г. регистр программы Национального института рака США по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program — SEER) насчитывал 8944 пациента с установленным диагнозом нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, из них мужчин — 55,3% [4]. Тем временем, по данным отечественного онкологического регистра, среди пациентов с впервые выявленными НЭН ПЖ с 2016 по 2019 гг. 59,4% составили женщины [1]. По данным SEER (на основании 43 751 наблюдения с 1975 по 2018 гг.), среди НЭН всех локализаций панкреатические обладают наименьшей медианой общей выживаемости — 67 мес [5].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., НЭН разделяют на нейроэндокринные опухоли (НЭО) и нейроэндокринные карциномы (НЭК). Первые представлены высокодифференцированными опухолями со степенью злокачественности G1/G2/G3, вторые же — низкодифференцированными неоплазиями (заведомо G3) [6].

Известно, что около 10% НЭН ПЖ развиваются в рамках наследственных синдромов: синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, болезнь Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь фон Реклингхаузена) и туберозный склероз (болезнь Бурневилля) [7].

На основании наличия клинически значимой гормональной гиперпродукции НЭН делят на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие НЭН ПЖ отличаются многообразием клинических проявлений, среди наиболее распространенных: гастринома, инсулинома, глюкагонома, ВИПома, соматостатинома, опухоли, продуцирующие адренокортикотропный гормон и соматотропин-рилизинг-гормон [8]. Несмотря на название, от 60 до 100% нефункционирующих опухолей могут продуцировать хромогранин А, нейрон-специфическую енолазу, панкреатический полипептид, мотилин, грелин, нейротензин или субъединицы человеческого хорионического гонадотропина, которые, однако, не вызывают клинически значимых синдромов [9].

Необходимость оперативного лечения при локализованных функционирующих опухолях не вызывает сомнений. Для лечения мелких инсулином (менее 2 см) может быть рассмотрена энуклеация опухоли с учетом низкой частоты ее метастазирования и рецидива (через 10 лет после радикального удаления составляет 7% [10]) и высокой успешности оперативного лечения (98%) [11]. Для гастрином возможно выполнение энуклеации с лимфаденэктомией [12]. Другие функционирующие опухоли обладают менее благоприятным прогнозом и требуют выполнения стандартных резекций ПЖ (панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция или тотальная панкреатоспленэктомия). Особый интерес представляют методы локальной деструкции неоплазий, показываю-

щие многообещающие результаты, но не являющиеся стандартом лечения на сегодняшний день.

При распространенных и метастатических НЭН ПЖ хирургическое вмешательство является частью мультимодального подхода наряду с другими методами лечения, включая терапию аналогами соматостатина, пептид-рецепторную радионуклидную терапию, таргетную терапию (эверолимус и сунитиниб) и химиотерапию [13, 14]. Роль резекции в лечении неоплазий G3 остается предметом исследований, поскольку до 2017 г. [15] НЭК и НЭО G3 рассматривались в контексте одной нозологии.

Особое место занимают опухоли без клинических проявлений, малого размера, полное морфологическое исследование которых выполнить невозможно* (а иных достоверных методов предоперационной диагностики для определения потенциала злокачественности НЭН ПЖ на сегодняшний день не существует**) — нефункционирующие бессимптомные локализованные опухоли.

СПОРАДИЧЕСКИЕ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Т1. РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ? ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

В определении стратегии лечения локализованных нефункционирующих НЭН ПЖ, согласно рекомендациям международных сообществ, ключевую роль играет размер опухоли. По данным мультицентрового французского исследования, включившего 80 пациентов, согласно ROC-кривой, значение 1,7 см с чувствительностью 92% и специфичностью 75% прогнозирует злокачественность при малых опухолях [17], тем не менее повсеместно принято значение 2 см [18]. Опухоли размером более 2 см требуют выполнения анатомической резекции ПЖ в зависимости от локализации. Появление симптомов, панкреатической или билиарной гипертензии при нефункционирующей НЭН является показанием к оперативному лечению вне зависимости от размера образования [19].

Тактика лечения бессимптомных нефункционирующих НЭН менее 2 см остается спорной, зависит от нескольких параметров и основывается на данных множества гетерогенных ретроспективных исследований. В 2016 г. на основании систематического обзора S. Partelli и соавт. заключили, что активное наблюдение может являться альтернативной стратегией. В 2017 г. подобная тактика допускается в рамках рекомендаций консенсуса Европейского общества нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society — ENETS) [20, 21].

Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований стратифицировало 7170 неоперированных и оперированных пациентов с нефункционирующими

* Даже при большом размере опухоли дооперационное морфологическое исследование позволяет определить степень злокачественности не более чем в 30% случаев [16].

** Метод стратификации Grade по данным тонкоигольной аспирационной биопсии требует валидации; критериями злокачественного потенциала выступают признаки инфильтративного роста и метастазирования.

НЭН ПЖ из национальной базы данных США с 2004 по 2016 г. по размеру неоплазии. Многопараметрический анализ показал, что резекция опухоли менее 1 см независимо не связана с улучшением общей выживаемости, но связана с улучшением общей выживаемости при резекции опухолей 1–2 см и более 2 см [22]. Н. Assi и соавт. проанализировали 2004 случая нефункционирующих НЭН ПЖ G1–2 и, используя анализ Каплана–Мейера, определили, что общая 5-летняя выживаемость значительно не изменяется при резекции опухоли до 1 см (100% vs. 85,0%, $p=0,1411$), однако значимо увеличивается при оперативном лечении образований 1–2 см (91,9% vs. 70,0%, $p=0,0003$) и более (89,3% vs. 73,1%, $p<0,0001$) [23]. Не указывается, какие факторы послужили основанием для выбора тактики в данных исследованиях. Чтобы нивелировать их эффект, рациональнее изучать опухоль-специфическую выживаемость [24].

В 2022 г. J. Zhu и соавт. сравнили случаи наблюдения и оперативного лечения нефункционирующих НЭН ПЖ от 1 до 2 см по данным регистра SEERS с 1973 по 2015 г. Резекция выполнялась более молодым пациентам (58,3 vs 64,7 года, $P=0,000$), чаще по поводу образований хвоста ПЖ (38,3% vs 23,8%, $P=0,004$) и высококодифференцированных образований (85% vs 50%, $P=0,000$). После применения метода псевдорандомизации 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость в двух группах оказалась сопоставимой (97,2% vs 92,8%, $P=0,310$), а общая выживаемость была значимо больше в группе резекций (93,8% vs 79,1%, $P=0,008$). Примечательно, что мультивариабельный регрессионный анализ данных после псевдорандомизации показал, что резекция увеличивает опухоль-специфическую и общую выживаемость в группе пациентов старше 60 лет [25]. Аналогичные данные продемонстрировало исследование В. Powers и соавт. Анализ данных SEER 2007–2015 гг. выявил 709 пациентов с нефункционирующими опухолями cT1N0M0 G1–2. Для группы оперативного лечения мультивариабельный анализ показал увеличение общей выживаемости, но не опухоль-специфической. Недостатком исследования является малая медиана периода наблюдения — 24 мес [26].

В сентябре 2023 г. ожидаются результаты первого крупного проспективного исследования ASPEN — Asymptomatic Small Pancreatic Endocrine Neoplasm (NCT03084770), первичной конечной точкой которого является безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения или время без прогрессирования в группе активного наблюдения [27].

Анатомические резекции поджелудочной железы

Стандартным объемом хирургической резекции при локализованных НЭН ПЖ являются панкреатодуоденальная и дистальная корпорокAUDАЛЬНАЯ резекции. Данные вмешательства даже в высокопоточковых центрах обладают летальностью 1–5% и частотой осложнений 30–60% [28], с высокой частотой приводят к эндокринной и внешнесекреторной недостаточности (9–60% и 7–35% соответственно) [29]. Кроме того, при резекции по поводу НЭН выше риск развития панкреатической фистулы, чем при вмешательствах по поводу аденокарциномы, что определяется более «мягкой» консистенцией ткани ПЖ и неизменным диаметром вирсунгова протока [30].

Не прослеживается связи осложненного панкреатической фистулой послеоперационного периода с частотой рецидива неоплазии [31]. Согласно метаанализу данных хирургического лечения 3089 пациентов А. Jilesen и соавт., послеоперационная летальность достигает 4% при дистальных резекциях, 6% — при панкреатодуоденальной резекции и 3% — при энуклеациях [32].

При локализации образования в перешейке-теле ПЖ вблизи главного панкреатического протока возможно выполнение центральной резекции [33, 34]. Для опухолей головки следует рассмотреть дуоденум-сохраняющую резекцию головки ПЖ (модификацию операции Бегера), если энуклеация технически не выполнима [35].

Энуклеация

Энуклеация при малых высококодифференцированных НЭН ПЖ возможна при поверхностном расположении образования, в 2–3 мм от главного панкреатического протока, ее выполнение обеспечивает длительную общую и безрецидивную выживаемость, позволяет сохранить функцию ПЖ, но связано с большей частотой послеоперационных осложнений, в том числе панкреатических фистул [36, 37].

В ходе метаанализа данных Р. Finkelstein и соавт. сравнили результаты 45 энуклеаций и 157 стандартных резекций по поводу нефункционирующих НЭН ПЖ. В группе энуклеации время операции было короче, объем кровопотери меньше, но выше частота панкреатических фистул. Операция достоверно улучшала 5-летнюю общую выживаемость ($p<0,001$), но авторы не сравнивали отдаленные результаты различных вмешательств [38]. Поскольку убедительных данных об онкологических преимуществах энуклеации нет, U. Marchese и соавт. полагают, что ее не следует предлагать в качестве альтернативы радикальной резекции [39].

Анализ 47 энуклеаций Р. Duconseil и соавт. показал, что локализация опухоли — предиктор развития панкреатической фистулы ($P=0,048$). Исследователи выделили три зоны: первая — ткань головки ПЖ справа от воротной вены и выше главного панкреатического протока, вторая — тело и хвост, третья — часть головки ПЖ ниже главного панкреатического протока и крючковидный отросток. Относительный риск формирования тяжелой панкреатической фистулы для энуклеаций в зоне 3 был в 3,22 раза выше [40]. Применение минимально-инвазивных технологий, по данным метаанализа, позволяет достичь меньшего числа осложнений, времени госпитализации и не увеличивает риск развития панкреатической фистулы [41].

В ходе отечественного мультицентрового исследования с 2016 по 2021 гг. были изучены ближайшие результаты 95 энуклеаций, выполненных по поводу НЭО различного размера. Из них 25 нефункционирующих опухолей, средний размер образований составил 18 мм. Минимально-инвазивным доступом выполнено 22 операции. Исследователями обнаружено, что интрапаренхиматозная локализация опухоли увеличивает вероятность послеоперационных осложнений, в частности панкреатической фистулы (отношение шансов составило 5,26 (95% ДИ 1,5355–18,0323; $p=0,0041$)). В ходе исследования зарегистрировано 2 летальных исхода [42].

Роль лимфаденэктомии

Необходимо принимать во внимание, что даже при малых образованиях возможно вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов. По данным М. Altinari и соавт., у 9,9% пациентов с клинической стадией N0, которым выполнялась радикальная резекция, при патоморфологическом исследовании обнаружено метастатическое поражение лимфоузлов. Авторы подчеркивают роль современных методов визуализации при выборе между энуклеацией и стандартной резекцией [43]. Размер и степень злокачественности опухоли коррелируют с вероятностью обнаружения N1, однако единого мнения, влияет ли это на выживаемость, нет [44, 45]. Соотношение пораженных лимфоузлов к числу резецированных считают предиктором рецидива заболевания [46, 47]. По данным А. Haynes и соавт., частота рецидива при нефункционирующих НЭН ПЖ менее 2 см на выборке из 39 больных после радикальной резекции составила 7,7%, однако неизвестна степень злокачественности G данных неоплазий [48].

Наличие наследственного синдрома

Стоит иметь в виду, что наличие наследственного генетического синдрома в ряде случаев подразумевает иную тактику ведения, а варианты оперативного лечения могут отличаться от общепринятых [49].

ОСВЕЩЕНИЕ ВОПРОСА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Большинство нефункционирующих НЭН ПЖ менее 2 см никогда не станут клинически значимыми. Операции на ПЖ нередко сопряжены со снижением качества жизни, высоким риском осложнений, в том числе и жизнеугрожающих. Поэтому необходимо тщательно взвешивать соотношение периоперационных рисков с потенциальной пользой. Как понять, какого пациента необходимо оперировать и в каком объеме? Каких пациентов следует наблюдать и как регулярно?

Согласно консенсусу ENETS 2017 г. [50], наблюдение возможно при бессимптомной опухоли G1 или ранней G2, без признаков малигнизации согласно методам визуализации, а также в соответствии с возрастом/наличием сопутствующих заболеваний пациента. Хирургическое лечение предлагается при G2 или симптомной опухоли. Также учитывается предпочтение пациента. При зарегистрированном росте образования на 0,5 см за 6–12 мес показано выполнить резекцию.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology —

ESMO) 2020 г. [51] также позволяют оставлять пациента под активным наблюдением при бессимптомной опухоли T1N0M0 G1–2, однако данная тактика предлагается для пожилых пациентов, при значимых сопутствующих заболеваниях или если альтернативной является выполнение панкреатодуоденальной резекции ввиду локализации опухоли. Примечательно, что энуклеацию предписывается выполнять только при инсулиномах, при нефункционирующих НЭН ПЖ показания к энуклеации ограничиваются случаями малых НЭО, «наблюдение за которыми противопоказано».

Согласно рекомендациям NCCN от 2022 г. [52], допустимо 5 вариантов ведения таких больных: наблюдение, энуклеация без лимфаденэктомии и с ее выполнением, резекция без лимфаденэктомии и с ее выполнением. Наблюдение предлагается при случайно обнаруженной, нефункционирующей опухоли, с низкой степенью дисплазии, с учетом хирургических рисков, локализации опухоли и сопутствующей патологии пациента.

В 2018 г. Американской гепато-панкреато-билиарной ассоциацией (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association — AHPBA) [53] был достигнут консенсус о необходимости наблюдения пациентов с нефункционирующими НЭН до 1 см и, напротив, хирургического лечения при неоплазиях размером более 2 см. В отношении опухолей 1–2 см консенсуса достичь не удалось.

Рекомендации Североамериканского общества нейроэндокринных опухолей (The North American Neuroendocrine Tumor Society — NANETS) 2022 г. [54] опираются на консенсус 2020 г., который [55] делит опухоли менее 2 см на 2 категории: 1) бессимптомные образования до 1 см, соответствующие НЭО согласно данным методов визуализации, наблюдать которые допустимо без верификации; 2) образования размером 1–2 см, выбор тактики для которых должен быть индивидуальным и основываться на таких параметрах, как возраст, сопутствующая патология, рост опухоли за время наблюдения, предполагаемый риск развития симптомов, детали визуализации, степень злокачественности опухоли, требуемый объем резекции в случае выбора хирургической тактики, предпочтения пациента, а также доступность для пациента долгосрочного динамического наблюдения.

Отечественные клинические рекомендации тактику хирургического лечения НЭН ПЖ широко не освещают.

Так, в рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2022 г. указано: «При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение» [56].

Таблица 1. Сравнение зарубежных рекомендаций по лечению НЭН ПЖ

Рекомендации	<1 см	1–2 см	>2 см
ENETS, 2017 [50]	Индивидуально		Резекция
ESMO, 2020 [51]	Индивидуально		Резекция
NCCN, 2022 [52]	Индивидуально		Резекция
NANETS, 2022 [54, 55]	Наблюдение	Индивидуально	Резекция
AHPBA, 2018 [53]	Наблюдение	Консенсус не достигнут	Резекция

Примечание. ENETS — the European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO — European Society for Medical Oncology; NCCN — the National Comprehensive Cancer Network; NANETS — the North American Neuroendocrine Tumor Society; AHPBA — Americas Hepato Pancreato Biliary Association.

Некоторые комментарии по лечению НЭН можно было найти в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы» Ассоциации онкологов России 2014 г., где отмечалось, что при лечении НЭН G1 и G2 правомочно выполнять циторедуктивные вмешательства, атипичные резекции ПЖ и энуклеации опухолей, показания к данным вмешательствам не указываются [57].

Следующие клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» 2018 г. Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии допускают выполнение энуклеации при локализованных функционирующих высокодифференцированных НЭО на фоне синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, причем энуклеацию такого образования в головке ПЖ предлагается дополнить дистальной резекцией 80% ПЖ. Для остальных локализованных НЭН предлагается выполнение резекции ПЖ в стандартном объеме [58].

В клинических рекомендациях 2020 г. хирургическая тактика для опухолей ПЖ отдельно вовсе не прописана, указывается, что при неоплазиях всех локализаций возможны типовые операции — удаление первичной опухоли с лимфаденэктомией и циторедуктивные операции при функционирующих опухолях [59].

Клинические рекомендации «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы» Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова также не разъясняют тактику лечения нефункционирующих опухолей малого размера, однако допускают энуклеацию малых гастрином и инсулином головки ПЖ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что алгоритм лечения НЭН ПЖ до 2 см требует уточнений. Согласно рекомендациям международных сообществ, тактика ведения пациентов с образованиями 1–2 см определяется «индивидуально», что актуализирует рациональный подход к лечению таких больных. Вероятно, не все НЭН ПЖ малых размеров необходимо лечить хирургически, однако в настоящее время нет более современного способа объективизации выбора тактики, чем измерение опухоли.

Основную задачу научного поиска составляют достоверные критерии определения пациентов, для которых наблюдение окажется полезнее операции, или наоборот.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Салимгереева Д.А. — 1) дизайн статьи, получение, анализ данных, интерпретация результатов; 2) написание статьи; Фейдоров И.Ю. — 1) существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; 2) написание статьи, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Хатьков И.Е. — 1) существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; 2) внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. *Общие принципы диагностики и лечения*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Gorbunova VA. *Neuroendocrine Tumors. General Principles of Diagnosis and Treatment: Practical Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5997-3-neu-2021-1-600>
- Кочатков А.В., Коваленко З.А. Эпидемиология нейроэндокринных неоплазий // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2016. — №9. — С. 94-100. [Kochatkov AV, Kovalenko ZA. Epidemiology of neuroendocrine neoplasms. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(9):94-100. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016994-100>
- Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2815-2821. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3005-7>
- Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, et al. Survival and incidence patterns of pancreatic neuroendocrine tumors over the last 2 decades: A SEER database analysis. *Oncologist*. 2022;27(7):573-578. doi: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac049>
- Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124750. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24750>
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(57):1807-1843. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.23648>
- Da Silva Xavier G. The cells of the islets of langerhans. *J Clin Med*. 2018;7(3):54. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7030054>
- Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Clin North Am*. 2018;98(1):157-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.014>
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A Systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- Burghardt L, Meier JJ, Uhl W, et al. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(9):383-392. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.642>
- Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg*. 2012;99(9):1234-1240. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.8843>
- Zhang J, Kulkarni HR, Baum RP. 225Ac-DOTATOC-targeted somatostatin receptor α -therapy in a patient with metastatic neuroendocrine tumor of the thymus, refractory to β -radiation. *Clin Nucl Med*. 2021;46(12):1030-1031. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003792>
- Marchese U, Gaillard M, Pellat A, et al. Multimodal management of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):433. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14020433>
- Inzani F, Petrone G, Rindi G. The new World Health Organization Classification for pancreatic neuroendocrine neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):463-470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.008>

16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2016. — Т. 21. — №1. — С. 13-20. [Maystrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016;21(1):13-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016113-20>
17. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a French multicenter study. *Surgery*. 2016;159(3):901-907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.003>
18. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150(1):75-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.02.022>
19. Sallinen VJ, Le Large TYS, Tiefrunk E, et al. Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors – a multi-institutional study. *HPB*. 2018;20(3):251-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.034>
20. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-265. doi: <https://doi.org/10.1159/000464292>
21. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2016;104(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10312>
22. Hue J, Sugumar K, Ammori J, et al. Facility type and size-stratified analysis of management patterns and outcomes of patients with localized non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 2022;24(1):S356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.754>
23. Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, et al. Surgery versus surveillance for well-differentiated, nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: An 11-year analysis of the National Cancer Database. *Oncologist*. 2020;25(2):e276-e283. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0466>
24. Sarfati D, Blakely T, Pearce N. Measuring cancer survival in populations: relative survival vs cancer-specific survival. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):598-610. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp392>
25. Zhu J, Fu C, Zhang Y, et al. Observation Versus Resection for Small, Localized, and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2022;51(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001959>
26. Powers BD, Rothermel LD, Fleming JB, et al. A survival analysis of patients with localized, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: no surgical survival benefit when examining appropriately selected outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(12):2773-2779. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04433-4>
27. Partelli S, Ramage JK, Massironi S, et al. Management of Asymptomatic Sporadic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (ASPEN) ≤ 2 cm: Study protocol for a prospective observational study. *Front Med*. 2020;7(12):2773-2779. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598438>
28. Nussbaum DP, Penne K, Stinnett SS, et al. A standardized care plan is associated with shorter hospital length of stay in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2015;193(1):237-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.06.036>
29. Frey S, Mirallié E, Le Bras M, Regenet N. What are the place and modalities of surgical management for pancreatic neuroendocrine neoplasms? A narrative review. *Cancers*. 2021;13(23):5954. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13235954>
30. Bolm L, Petrova E, Woehrmann L, et al. The impact of preoperative biliary stenting in pancreatic cancer: A case-matched study from the German nationwide pancreatic surgery registry (DGAV StuDoQ(Pancreas)). *Pancreatol*. 2019;19(7):985-993. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.09.007>
31. Lindner K, Binte D, Hoepfner J, et al. Resection of non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms—A Single-Center Retrospective Outcome Analysis. *Current Oncology*. 2021;28(4):3071-3080. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol28040268>
32. Jilesen APJ, van Eijck CHJ, in't Hof KH, et al. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: A systematic review. *World J Surg*. 2016;40(3):729-748. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3328-6>
33. Paiella S, De Pastena M, Faustini F, et al. Central pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic lesions - A single-center retrospective analysis of 116 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(5):788-792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.021>
34. Wakabayashi T, Felli E, Cherkaoui Z, et al. Robotic central pancreatectomy for well-differentiated neuroendocrine tumor: parenchymal-sparing procedure. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2121. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07387-8>
35. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(3):231-255. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i3.231>
36. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1621-1627. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0949-8>
37. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(11):2045-2055. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2002-7>
38. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(5):855-866. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3365-6>
39. Marchese U, Gaillard M, Pellat A, et al. Multimodal management of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2022;14(2):433. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14020433>
40. Duconseil P, Marchese U, Ewald J, et al. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1476-5>
41. Guerra F, Giuliani G, Bencini L, et al. Minimally invasive versus open pancreatic enucleation. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2018;117(7):1509-16. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.25026>
42. Солодкий В.А., Кригер А.Г., Ахаладзе Г.Г., и др. Энуклеация опухолей поджелудочной железы (многоцентровое исследование) // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2023. — №2. — С. 13-20. [Solodkiy VA, Kriger AG, Akhaladze GG, et al. Enucleation of pancreatic tumors: a multiple-center study. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(2):13-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202302113>
43. Altamari M, Abad J, Chawla A. The role of oncologic resection and enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 2021;23(10):1533-1540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.03.005>
44. Krampitz GW, Norton JA, Poultides GA, et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg*. 2012;147(9):820. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1261>
45. Roland CL, Bian A, Mansour JC, et al. Survival impact of malignant pancreatic neuroendocrine and islet cell neoplasm phenotypes. *J Surg Oncol*. 2012;105(6):595-600. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.22118>
46. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. The role of lymph node ratio in recurrence after curative surgery for pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol*. 2013;13(6):589-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.09.001>
47. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: Lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1608-1615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.030>
48. Haynes AB. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Arch Surg*. 2011;146(5):534. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.102>
49. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, et al. Long-term follow-up of MEN1 patients who do not have initial surgery for small ≤ 2 cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, an AFCE and GTE study. *Ann Surg*. 2018;268(1):158-164. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002191>
50. Pavel M, de Herder WW. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):193-195. doi: <https://doi.org/10.1159/000457957>
51. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.03.304>
52. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2022*. [cited 11.05.2023]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

53. Mansour JC, Chavin K, Morris-Stiff G, et al. Management of asymptomatic, well-differentiated PNETs: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB*. 2019;21(5):515-523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.09.020>
54. The North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines [Internet]. 2022 Edition. [cited 11.05.2023]. Available from: https://nanets.net/images/guidelines/21513_NANETS_2022_Guidelines_Compendium.pdf
55. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020;49(1):1-33. doi: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001454>
56. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2022. — Т. 12. — №3s2-1. — С. 562-578. [Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu neyroendokrinnykh neoplaziy zsheludochno-kishechnogo tracta i podzsheludchnoy zshelezy. *Malignant tumors*. 2022;12(3s2-1):562-578. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578>
57. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2014. [Kotel'nikov AG, Patyutko YI, Tryakin AA. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh opukholej podzsheludchnoy zhelezy*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2014. (In Russ.)].
58. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. *Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2018. [Assotsiatsiya onkologov Rossii, Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii. *Klinicheskie rekomendatsii. Neiroendokrinnye opukholi*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2018. (In Russ.)]. Доступно по: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/neiroendokrinnye_opukholi_pr2018.pdf. Ссылка активна на 11.05.2023.
59. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020. [Assotsiatsiya onkologov Rossii, Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii, Rossijskaya Assotsiatsiya Endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Neiroendokrinnye opukholi*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/neiroendokrinnye_opukholi.pdf. Ссылка активна на 11.05.2023.
60. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Цвиркун В.В., и др. *Методические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы*. — М.: 2019. [Hat'kov IE, Zhukova LG, Cvirkun VV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii Neiroendokrinnye opukholi podzsheludchnoy zhelezy*. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://niiroz.ru/upload/iblock/4ee/4ee9895614aa276f538069caee698fce.pdf>. Ссылка активна на 11.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Салимгереева Диана Артуровна [Diana A. Salimgereeva]; адрес: Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86 [86, Shosse Entuziastov, 111123 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>; Researcher ID: GLV-1524-2022; Scopus Author ID: 57222037630; eLibrary SPIN: 2312-9240; e-mail: d.salimgereeva@mknc.ru

Фейдоров Илья Юрьевич, к.м.н. [Ilia Y. Feidorov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>; eLibrary SPIN: 8158-6453; e-mail: i.feidorov@mknc.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor E. Khatkov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>; eLibrary SPIN: 5128-5820; e-mail: i.hatkov@mknc.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 23.01.2023. Рукопись одобрена: 09.03.2023. Received: 23.01.2023. Accepted: 09.03.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Хатьков И.Е. Резекционные вмешательства или динамическое наблюдение в тактике ведения больных со спорадическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы T1 (обзор литературы) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 35-41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salimgereeva DA, Feidorov IY, Khatkov IE. Pancreatic resections or observation in management of sporadic non-functioning stage T1 neuroendocrine tumors of the pancreas (PNET) (literature review). *Endocrine surgery*. 2023;17(1):35-41. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12775>

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ В САРАТОВЕ: ПРОФЕССОР МЫШКИН К.И. — ОСНОВАТЕЛЬ ШКОЛЫ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ



© Т.Б. Дубошина^{1*}, В.Л. Мещеряков², С.В. Капралов¹, В.В. Якубенко¹, Э.В. Амиров¹, И.А. Турлыкова¹, Я.Е. Ванжа¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В статье рассказано о работе и научных достижениях профессора К.И. Мышкина — хирурга, основателя школы эндокринной хирургии, учителя, пример которого стал для многих ориентиром на профессиональном пути. Приведены материалы о биографии великого профессионала, сведения о продолжении научных достижений его учениками и последователями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Мышкин; биография; история; профессор; ученый; педагог; хирург.

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF ENDOCRINE SURGERY IN SARATOV: PROFESSOR MYSHKIN K.I. IS THE FOUNDER OF THE SCHOOL OF ENDOCRINE SURGERY

© Tatyana B. Duboshina^{1*}, Vitaly L. Meshcheryakov², Sergey V. Kapralov¹, Valery V. Yakubenko¹, Eldar V. Amirov¹, Izabella A. Turlykova¹, Yana E. Vanzha¹

¹Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution Of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Russia, Saratov

²State budgetary health care institution of the city of Moscow «City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow», Russia, Moscow

The article tells about the work and scientific achievements of Professor K.I. Myshkin — surgeon, founder of the school of endocrine surgery, teacher, whose example has become a guide for many on their professional path. Materials about the biography of the great professional, information about the continuation of his scientific achievements by his students and followers are given.

KEYWORDS: Myshkin; biography; history; professor; scientist; teacher; surgeon.

Предтечей эндокринной хирургии в Саратове мы назовем профессора В.И. Разумовского, так как ему принадлежит первая в России монография по диагностике и хирургическому лечению болезней щитовидной железы (1903 г.). Первый труд по анатомии и первая операция на щитовидной железе принадлежат великому Н.И. Пирогову (1882 г.). В книге В.И. Разумовского описаны клиническая диагностика, симптоматика, семиотика, показания к операции, произведенные операции на щитовидной железе и их исходы. Кроме того, впервые в России описаны различные клиничко-морфологические особенности рака щитовидной железы [1]. В.И. Разумовский был основателем и первым ректором Саратовского императорского университета, который открылся именно медицинским факультетом в 1909 г. в Саратове. В дальнейшем хирургия эндокринных желез в Саратове развивалась в рамках общей хирургии на всех хирургических кафедрах университета, и это было очень медленным процессом.

В 1964 г. доктор медицинских наук К.И. Мышкин избран заведующим кафедрой факультетской хирургии Саратовского медицинского института (ныне Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского).

Возглавив кафедру, имеющую заслуженный авторитет, профессор К.И. Мышкин проявил себя талантливым руководителем и энциклопедически образованным ученым [2]. Он занимался теорией и практикой очень многих направлений в хирургической гастроэнтерологии [3–5], сердечной и торакальной хирургией [6], создал проктологию как отдельное направление в Саратове [7], много работал над применением математических методов в хирургии [8] и очень много энергии приложил для создания школы эндокринной хирургии в Саратове.

Эндокринная хирургия, не выделенная в то время в отдельную специальность, была его любимым делом хирургии. Его докторская диссертация была посвящена роли желез внутренней секреции в адаптации к операционной травме. Через несколько лет он издал монографию по этой теме [9].

Впервые в Саратове (а может быть, и в России) профессор К.И. Мышкин делает одномоментную, субтотальную двустороннюю резекцию надпочечников. Наблюдение опубликовано в журнале «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии», уточняются показания к хирургическому лечению болезни Иценко–Кушинга (1964 г.).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Следует сказать, что в 60–70-е годы XX в. эндокринная хирургия только зарождалась. То, что сегодня считается классическими представлениями, не было разработано вообще: показания к операции при болезнях щитовидной железы были сформулированы очень неточно. Эндокринологи отправляли больных к хирургу с болезнями щитовидной железы только при выраженной компрессии трахеи или с признаками неоперабельного рака. Первые аппараты ультразвукового метода исследования давали очень приблизительную информацию, а аспирационная биопсия и морфологическая диагностика были в стадии разработки. Больные с токсическими формами зоба готовились к операции в течение многих недель в хирургическом стационаре, так как эндокринологи направляли больных к хирургу, когда не могли справиться с тяжелым течением тиреотоксикоза.

Сразу же на кафедре началась научная работа по различным аспектам гормональных нарушений у хирургических больных до и после операции, по определению показаний и противопоказаний к операции у эндокринных больных, по диагностике и лечению опухолей эндокринной системы.

Одной из первых диссертаций была работа В.П. Лисенкова (1976), посвященная прогнозированию послеоперационной гликемии у хирургических больных и участию различных эндокринных желез на разных этапах изменений углеводного обмена после операции [10]. Оригинальность концепции, принадлежащей К.И. Мышкину и подтвержденной В.П. Лисенковым, вдохновила многих на изучение эндокринных реакций в послеоперационном периоде и механизмов нарушения углеводного обмена у хирургических больных. В 1980-е гг. проводятся диссертационные исследования В.И. Корженевича [11], исследующего причины нарушений углеводного обмена у больных с хирургической инфекцией, А.Г. Шубина [12] по поводу коррекции послеоперационной гликемии и интенсивной терапии у хирургических больных, В.Э. Федорова [13] о синдроме взаимного отягощения у экстренных хирургических больных с сопутствующим сахарным диабетом.

Даже работы по другим разделам хирургии включали исследования по эндокринологии. Так, в диссертации Т.Б. Дубошиной «Острый холецистит как проблема гериатрии» (1981 г.) появилась глава о частом сочетании острого холецистита и сахарного диабета в пожилом возрасте, а в докторской диссертации А.И. Темникова [7] по проктологии появилась глава о гормональных изменениях при больших проктоонкологических операциях.

Идет работа целой группы сотрудников кафедры и врачей по разным вопросам хирургии щитовидной железы. Обширный круг вопросов подготовки к операции больных тиреотоксикозом поражает воображение и сегодня. Стоит отметить широту взглядов К.И. Мышкина и диапазон планирования работ. Под его руководством изучает механизмы токсического криза Г.А. Блувштейн [14], применение в предоперационной подготовке серотонина, плазмафереза и аутогемотрансфузии исследуют Б.С. Харитонов [15], Г.А. Блувштейн, Б.К. Мышкин [16] и Р.М. Захохов [17], исследование уровня кислорода в тканях при тиреотоксикозе поручено М.А. Раскину [18]. Каждая из этих работ впоследствии защищена как диссертация, и результаты внедрены в практику хирургии.

Главным соавтором по вопросам диагностики и лечения больных с узловыми формами зоба и рака щитовидной железы стала доцент Н.М. Амирова. Под руководством К.И. Мышкина она работает над темой: «Узловые образования щитовидной железы и диагностика раннего тиреоидного рака» [19]. Был обобщен опыт 25 лет работы факультетской хирургической клиники. Итогом этой работы станет докторская диссертация, защищенная уже после смерти К.И. Мышкина [20]. В этой работе Н.М. Амирова обосновала выполнение гемитиреоидэктомии при раннем дифференцированном раке щитовидной железы, приводя примеры отдаленных результатов тысяч оперированных больных. В те годы такая позиция встречала яростное сопротивление онкологов. Сегодня она кажется вполне разумной и отражена в рекомендациях РАЭ и в Европейском консенсусе по лечению дифференцированного рака щитовидной железы.

Идет научная работа по выбору объема операций при доброкачественных болезнях щитовидной железы: Е.М. Гоч защищает диссертацию по выбору объема операций при диффузном токсическом зобе [21], В.Г. Павлашвили изучает патофизиологию и морфологию аутоиммунных изменений и показания к операции при аутоиммунном тиреоидите [22], С.С. Слесаренко обобщает опыт по применению лечебной физкультуры у больных с зобом в периоперационном периоде [23].

Занимаясь многими вопросами эндокринной хирургии, К.И. Мышкин и его сотрудники ежегодно выступают на съездах, конференциях, симпозиумах российского и всесоюзного уровня. К.И. Мышкин часто выступает с проблемными докладами и пользуется заслуженным авторитетом. Он становится членом редколлегий журналов «Хирургия», «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии», членом проблемной комиссии при МЗ СССР по проблемам хирургии эндокринных органов. В этот период начинается его многолетняя профессиональная (и не только) дружба с А.П. Калинин, патриархом Российской школы эндокринной хирургии.

В Саратове клиника факультетской хирургии СМИ (ныне Саратовского медицинского университета им. В.И. Разумовского), возглавляемая К.И. Мышкиным, в 80-е и 90-е гг. XX в. становится лидером мнений в эндокринной хирургии, и большинство операций на эндокринных органах производятся здесь.

Работая совместно с кафедрой эндокринологии, профессор К.И. Мышкин и профессор М.Н. Солун (заведующий кафедрой эндокринологии) организуют Общество эндокринологов. Профессор М.Н. Солун — председатель Общества эндокринологов, профессор К.И. Мышкин становится заместителем председателя общества эндокринологов, а Н.М. Амирова — бессменным секретарем. Вместе с эндокринологами обсуждается выбор больных для оперативного лечения, разрабатываются показания и противопоказания. Обсуждаются результаты операций на щитовидной железе и редкие в то время вмешательства на надпочечниках, а также болезни околощитовидной железы. Авторитетом у эндокринологов профессор К.И. Мышкин пользовался огромным, его звали на консультации и просили консультировать диссертации по эндокринологии. На заседаниях общества обсуждали случаи смерти после операции по поводу диффузного токсического зоба и все случаи осложнений.

Идет разработка и других тем эндокринной хирургии. На другом уровне продолжается работа по адаптации больных к операционной травме. Докторская диссертация профессора К.И. Мышкина была посвящена в большей степени теоретическому изучению гормональных реакций, а теперь работа продолжена в практической медицине: коррекция гормональной адаптации у больных сахарным диабетом, правильная инсулинотерапия в связи с изменением гормонов в ответ на операционный стресс и т.д. Для обобщения этих исследований в 1988 г. запланирована докторская диссертация Т.Б. Дубошиной [24] по лечению хирургических больных с сопутствующим сахарным диабетом, которая являлась большим комплексным трудом, частью которого были диссертации В.Э. Федорова и А.Г. Шубина

В работе была исследована гормональная реакция — широчайший спектр гормонов (адренкортикотропный гормон, кортизол, инсулин и С-пептид, тиреотропный гормон и тироксин в крови, катехоламины в моче) больных сахарным диабетом в различных стрессорных ситуациях до и после операции. Сегодня для такого исследования работал бы отдел научно-исследовательского института. Оно бы не состоялось, если бы не помощь биохимической и радиоизотопной лабораторий и врачей лучевой диагностики и сотрудников всех отделений. В экстренном и плановом отделениях забор крови для исследования гормонов производился на дежурстве до и после операции, в 1, 3, 10-е сутки после операции.

Участвовать в научной работе кафедры было почетной обязанностью. В клинике научной работой занимались все — от профессора до лаборанта. Патофизиологическая направленность, серьезная доказательная база, внедрение в практику — все это требовало комплексного подхода с участием всех врачей клиники. Это и было внедрением в практику научной работы. Но если практический результат не соответствовал ожиданиям, то внедрение заканчивалось. В результате такой работы были определены показания к операции при тиреоидной патологии, во много раз снизилось число послеоперационных осложнений при операциях на щитовидной железе: смерти стали крайней редкостью, так же, как и тиреотоксический криз. Через 10 лет молодым врачам уже крайне редко удавалось видеть тиреотоксический криз после операции.

Так в Саратове возникла школа эндокринной хирургии, которая продолжила свою деятельность и после смерти К.И. Мышкина в 1990 г. Мы говорим о школе, так как научные исследования и практические достижения по эндокринной хирургии были продолжены его учениками.

После смерти профессора К.И. Мышкина место заведующего кафедрой занял его ученик, доктор медицинских наук С.С. Слесаренко. Он продолжал развивать идеи своего учителя и практику эндокринной хирургии на кафедре. Под его руководством были защищены работы, запланированные и выполненные в соответствии с идеями К.И. Мышкина: докторские диссертации Н.М. Амировой и Т.Б. Дубошиной [24].

С.С. Слесаренко продолжал развивать научные направления кафедры: по тиреоидной хирургии защищены диссертации Н.Н. Шаповаловой («Хирургическое лечение больных с патологией щитовидной железы при беременности» 1996 г.), В.Л. Мещерякова [25], В.В. Сайфетдиновой [26] и Э.В. Амирова [27].

В 1993 г. в Саратове прошел Российский симпозиум по эндокринной хирургии, организованный профессором С.С. Слесаренко, что укрепило позиции саратовской школы хирургов-эндокринологов. С 1990 г. не проходило ни одного симпозиума по эндокринной хирургии без выступления представителей школы К.И. Мышкина в качестве программных докладов. Профессор Т.Б. Дубошина также не оставляет идей К.И. Мышкина. Под ее руководством защищены кандидатская диссертация Г.И. Ершовой «Методы лечения хирургических больных с синдромом взаимного отягощения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и сахарного диабета» (1992) и диссертация К.С. Яйлаханяна «Оптимизация методов лечения больных с различными формами осложнений диабетической стопы» в 2007 г.

В 2003 г. М.А. Коссович защищает докторскую диссертацию «Особенности диагностики и хирургического лечения при сочетании желчнокаменной болезни и патологии щитовидной железы».

В 2007 г. заведующим кафедрой факультетской хирургии стал ученик К.И. Мышкина — Г.А. Блувштейн. Им была поддержана идея развития новых технологий при операциях на эндокринных органах: развивалось внедрение эндоскопических операций на щитовидной и околощитовидной железах, надпочечниках.

Разработку эндоскопических операций осуществляет доцент В.Л. Мещеряков, который является одним из пионеров эндоскопической хирургии в лечении заболеваний щитовидной и околощитовидных желез, надпочечников. До 2010 г. эти операции находились в стадии технического освоения, так как в этот период в России эндоскопические операции на щитовидной железе проводились только в качестве эксперимента.

С 2012 г. кафедру возглавил ученик Г.А. Блувштейна, доктор медицинских наук С.В. Вертянкин. Продолжилась работа по всем разделам эндокринной хирургии, в том числе внедрение эндоскопических методов в тиреоидной хирургии. Первая эндоскопическая операция на щитовидной железе произведена В.Л. Мещеряковым в мае 2013 г. Первая в Саратове эндоскопическая ретроперитонеальная адреналэктомия произведена В.Л. Мещеряковым в 2016 г., первая в России эндотиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией — в 2017 г. Первая эндоскопическая операция на щитовидной железе с интраоперационным нейромониторингом — 2017 г. (тогда же вообще первая операция с нейромониторингом в Саратове). Первая в России эндоскопическая тиреоидэктомия с постоянным нейромониторингом — 2019 г. Сегодня опыт выполнения эндоскопических операций в тиреоидной хирургии, в том числе и с нейромониторингом, у недавнего доцента нашей клиники В.Л. Мещерякова самый большой в России. Он проводит мастер-классы в различных лечебных учреждениях России (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Национальный хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Клиника ФМБА, Областная больница им. Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород, Областная больница г. Челябинска, Приморская краевая клиническая больница, г. Владивосток, Областной онкологический диспансер, г. Уфа, Краевая клиническая больница, г. Краснодар, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба).

Вертянкин С.В. в соавторстве с Мещеряковым В.Л. и другими сотрудниками кафедры неоднократно выступали по вопросам эндоскопических доступов в эндокринной хирургии на Российских съездах хирургов и стимулировали научный интерес молодых сотрудников кафедры [28–30].

Диссертация Турлыковой И.А. посвящена сравнительному анализу гемитиреоидэктомий из эндоскопического и традиционного доступа. Под руководством Вертянкина С.В. эта диссертация защищена в 2019 г. Теперь, когда результаты хирургического лечения в клинической практике больных с тиреоидной патологией стали хорошими (летальность — 0, осложнения — 0,2–0,5%), задачей является улучшение качества жизни после тиреоидных операций. Этой проблемой в течение многих лет занимаются Дубошина Т.Б. и Аскеров М.Р. Результатом этой работы явилась разработка способа профилактики осложнений (патент RU2458639C1 «Способ профилактики осложнений при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы»), многие статьи и выступления на симпозиумах эндокринной хирургии. Работа была продолжена под руководством Вертянкина С.В., и в 2019 г. Аскеровым М.Р. защищена в виде кандидатской диссертации.

Мы можем сказать и сегодня, что созданная профессором Мышкиным К.И. школа эндокринной хирургии продолжает свою работу [31, 32]. С 2020 г. заведующим кафедрой становится доктор медицинских наук, профессор Капралов С.В. Под его руководством продолжают совершенствование методов лечения эндокринных больных и научные изыскания в области эндокринной хирургии. В 2021 г. прошла межрегиональная конференция по эндокринной хирургии, посвященная 100-летию юбилею профессора Мышкина К.И. Коллектив кафедры полон творческих планов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в подготовке статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Разумовский В.И. *Избранные труды*. — М.: Гос. изд-во медицинской литературы; 1959. [Razumovskij VI. *Izbrannye trudy*. Moscow: Gos. izd-vo medicinskoj literatury; 1959. (In Russ.).]
2. Попков В.М., Толстоколов А.С., Завалев В.И., Курочкина Е.Н. Профессор К.И. Мышкин (к 95-летию со дня рождения) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2016. — Т. 12. — № 4. — С. 625–627. [Popkov VM, Tolstokorov AS, Zavalev VI, Kurochkina EN. Professor KI. Myshkin (k 95-letiju so dnja rozhdenija). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2016;12(4):625–627. (In Russ.).]
3. Мышкин К.И., Лагун М.А. *Перфоративные гастродуоденальные язвы*. — Саратов; 1983. [Myshkin KI, Lagun MA. *Perforativnye gastroduodenal'nye jazvy*. Saratov; 1983. (In Russ.).]
4. Мышкин К.И., Алипов В.В. *Неотложная хирургия рака желудочно-кишечного тракта*. — Саратов: Изд-во СГУ; 1988. [Myshkin KI, Alipov VV. *Neotlozhnaja hirurgija raka zheludochno-kishechnogo trakta*. Saratov: Izd-vo SGU; 1988. (In Russ.).]
5. Мышкин К.И., Кон Л.М., Дубошина Т.Б. Острый холецистит как проблема гериатрической хирургии // *Хирургия* — 1979. — №4. — С. 30–34. [Myshkin KI, Kon LM, Duboshina TB. Ostryj holecistit kak problema geriatricheskoj hirurgii. *Hirurgija*. 1979;(4):30–34. (In Russ.).]
6. Мышкин К.И., Мигаль Л.А., Черномашенцев А.Н. *Закрытые повреждения сердца*. — Саратов; 1971. [Myshkin KI, Migal' LA, Chernomashencev AN. *Zakrytye povrezhdenija serdca*. Saratov: 1971. (In Russ.).]
7. Темников А.И. *Оценка риска проктологических операций с учетом эндокринного статуса*: Дис. ... доктора мед. наук. — Пермь; 1986. [Temnikov AI. *Ocenka riska proktologicheskix operacij s uchetom jendokrinnogo statusa*. [dissertation]. Perm'; 1986. (In Russ.).]
8. *Математическое моделирование в клинической хирургии* / Под ред. Мышкина К.И. — Саратов; 1981. [Matematicheskoe modelirovanie v klinicheskoi hirurgii. Ed. by Myshkin KI. Saratov; 1981. (In Russ.).]
9. Мышкин К.И. *Роль желез внутренней секреции в адаптации организма человека к операционной травме*. — Саратов: Изд-во Саратовского университета; 1978. [Myshkin KI. *Rol' zhelez vnutrennej sekrecii v adaptacii organizma cheloveka k operacionnoj travme*. Saratov: Izd-vo Saratovskogo universiteta; 1978. (In Russ.).]
10. Лисенков В.П. *Пути улучшения исходов оперативных вмешательств у больных сахарным диабетом*. — Саратов; 1976. [Lisenkov VP. *Puti uluchshenija ishodov operativnyh vmeshatel'stv u bol'nyh saharnym diabetom*. Saratov; 1976. (In Russ.).]
11. Корженевич В.И. *Острая гнойная инфекция у больных сахарным диабетом*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1983. [Korzhenевич VI. *Ostraja gnojnaja infekcija u bol'nyh saharnym diabetom*. [dissertation]. Saratov; 1983. (In Russ.).]
12. Шубин А.Г. *Особенности послеоперационного лечения хирургических больных сопутствующим сахарным диабетом*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1989. [Shubin AG. *Osobennosti posleoperacionnogo lechenija hirurgicheskix bol'nyh soputstvujushhim saharnym diabetom*. [dissertation]. Saratov; 1989. (In Russ.).]
13. Федоров В.Э. *Лечение больных с экстренными хирургическими заболеваниями и сопутствующим сахарным диабетом*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1989. [Fedorov VJe. *Lechenie bol'nyh s jekstrennymi hirurgicheskimi zabolevanijami i soputstvujushhim saharnym diabetom*. [dissertation]. Saratov; 1989. (In Russ.).]
14. Блувштейн Г.А. *Пути улучшения результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1983. [Bluvshstein GA. *Puti uluchshenija rezul'tatov hirurgicheskogo lechenija bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom*. [dissertation]. Saratov; 1983. (In Russ.).]
15. Харитонов Б.С. *Состояние гемостаза и предоперационная подготовка больных с заболеваниями щитовидной железы*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1982. [Haritonov BS. *Sostojanie gemostaza i predoperacionnaja podgotovka bol'nyh s zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy*. [dissertation]. Saratov; 1982. (In Russ.).]
16. Мышкин Б.К. *Аутогемотрансфузия в плановой хирургии*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1988. [Myshkin BK. *Autogemotransfuzija v planovoi hirurgii*. [dissertation]. Saratov; 1988. (In Russ.).]
17. Захохов Р.М. *Плазмаферез — компонент предоперационной подготовки больных тиреотоксикозом*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1989. [Zahohov RM. *Plazmaferез — komponent predoperacionnoj podgotovki bol'nyh tireotoksikozom*. [dissertation]. Saratov; 1989. (In Russ.).]
18. Раскин М.А. *Кислородный обмен у больных с диффузным токсическим зобом в связи с хирургическим лечением*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1988. [Raskin MA. *Kislородnyj obmen u bol'nyh s diffuznym toksicheskim zobom v svyazi s hirurgicheskim lecheniem*. [dissertation]. Saratov; 1988. (In Russ.).]
19. Амирова Н.М. *Функциональное состояние печени у больных токсическим и эутиреоидным зобом в связи с хирургическим лечением*: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1967. [Amirova NM. *Funkcional'noe sostojanie pečeni u bol'nyh toksicheskim i jeutireoidnym zobom v svyazi s hirurgicheskim lecheniem*. [dissertation]. Saratov; 1967. (In Russ.).]

20. Амирова Н.М. Тактика и объем операций у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Дис. ... докт. мед. наук. — Саратов; 1996. [Amirova NM. *Taktika i ob'em operacij u bol'nyh s uzlovymi obrazovanijami shhitovidnoj zhelezy*. [dissertation]. Saratov; 1996. (In Russ.).]
21. Гоч Е.М. Объем хирургического вмешательства при диффузном токсическом зобе (по данным об аутоиммунных процессах): Дис. ... канд. мед. наук. — Казань; 1977. [Goch EM. *Ob'em hirurgicheskogo vmeshatel'stva pri diffuznom toksicheskom zobe (po dannym ob autoimmunnyh processah)*. [dissertation]. Kazan'; 1977. (In Russ.).]
22. Павлиашвили В.Г. Патогенетические основы хирургического лечения аутоиммунного зоба: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1988. [Pavliashvili VG. *Patogeneticheskie osnovy hirurgicheskogo lechenija autoimmunnogo zoba*. [dissertation]. Saratov; 1988. (In Russ.).]
23. Слесаренко С.С. Лечебная гимнастика в комплексной предоперационной подготовке больных тиреотоксикозом: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1971. [Slesarenko SS. *Lechebnaja gimnastika v kompleksnoj predoperacionnoj podgotovke bol'nyh tireotoksikozom*. [dissertation]. Saratov; 1971. (In Russ.).]
24. Дубошина Т.Б. Оптимизация лечения хирургических больных с сопутствующим сахарным диабетом: Дис. ... докт. мед. наук. — Самара; 1998. [Duboshina TB. *Optimizacija lechenija hirurgicheskix bol'nyh s soputstvujushhim saharnym diabetom*. [dissertation]. Samara; 1998. (In Russ.).]
25. Мещеряков В.Л. Гипербарическая оксигенация в комплексной предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1996. [Meshcheryakov VL. *Giperbaricheskaja oksigenacija v kompleksnoj predoperacionnoj podgotovke bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom*. [dissertation]. Saratov; 1996. (In Russ.).]
26. Сайфетдинова В.В. Хирургическое лечение больных с сочетанными эндокринными заболеваниями: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 2004. [Sajfetdinova VV. *Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s sochetannymi jendokrinnymi zabolevanijami*. [dissertation]. Saratov; 2004. (In Russ.).]
27. Амиров Э.В. Хирургическое лечение узловых тиреоидной патологии у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. — Саратов; 2007. [Amirov JeV. *Hirurgicheskoe lechenie uzlovoy tireoidnoj patologii u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta*. [dissertation]. Saratov; 2007. (In Russ.).]
28. Вертянкин С.В., Дубошина Т.Б., Аскеров М.Р., и др. Изучение качества жизни больных с доброкачественной тиреоидной патологией до и после операции // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 60-68. [Vertjankin SV, Duboshina TB, Askerov MR, et al. *Izuchenie kachestva zhizni bol'nyh s dobrokachestvennoj tireoidnoj patologiej do i posle operacii*. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3):60-68. (In Russ.).]
29. Вертянкин С.В., Турлыкова И.А., Мещеряков В.Л., и др. К вопросу о классификации доступов и методик операций на щитовидной и околощитовидных железах // *Эндоскопическая хирургия*. — 2018. — Т. 24. — №3 — С. 56-62. [Vertjankin SV, Turlykova IA, Meshcheryakov VL, et al. *K voprosu o klassifikacii dostupov i metodik operacij na shhitovidnoj i okoloshhitovidnyh zhelezah*. *Jendoskopicheskaja hirurgija*. 2018;24(3):56-62. (In Russ.).]
30. Вертянкин С.В., Турлыкова И.А., Мещеряков В.Л., и др. Опыт применения эндовидеохирургической гемитиреоидэктомии у пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 290-295. [Vertjankin SV, Turlykova IA, Meshcheryakov VL, et al. *Opyt primeneniya jendovideohirurgicheskoj gemitireoidektomii u pacientov s dobrokachestvennymi zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy*. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2019;15(2):290-295. (In Russ.).]
31. Дубошина Т.Б., Яйлаханян К.С., Якубенко В.В., и др. Осложненные формы диабетической стопы. Учебное пособие. — Саратов; 2008. [Duboshina TB, Jajlahanjan KS, Jakubenko VV, et al. *Oslozhnennyye formy diabeticheskoy stopy. Uchebnoe posobie*. Saratov; 2008. (In Russ.).]
32. Толстокоров А.С., Дубошина Т.Б., Капралов С.В., и др. Профессор К.И. Мышкин и его научная школа: к 100-летию со дня рождения // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 800-803. [Tolstokorov AS, Duboshina TB, Kapralov SV, et al. *Professor KI. Myshkin i ego nauchnaja shkola: k 100-letiju so dnja rozhdenija*. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2021;17(4):800-803. (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дубошина Татьяна Борисовна**, д.м.н., профессор [Tatyana B. Duboshina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 410000, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3524-6129>; Researcher ID: AAE-7745-2021; Scopus Author ID: 6701389278; eLibrary SPIN: 1536-9254; e-mail: tduboshina@gmail.com

Мещеряков Виталий Львович, к.м.н. [Vitaly L. Meshcheryakov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5456-4819>; eLibrary SPIN: 9453-8092; e-mail: vl.mesher@yandex.ru

Капралов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор [Sergey V. Kapralov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5859-7928>; Researcher ID: AAE-7598-2021; Scopus Author ID: 21934045900; eLibrary SPIN: 7719-8538; e-mail: sergejkapralov@yandex.ru

Якубенко Валерий Владиславович, к.м.н., доцент [Valery V. Yakubenko, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0706-0893>; eLibrary SPIN: 4357-2131; e-mail: yakubenko.dok@mail.ru

Амиров Эльдар Вильданович, к.м.н., ассистент [Eldar V. Amirov, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-5240>; eLibrary SPIN: 7619-0534; e-mail: evamirov@mail.ru

Турлыкова Изабелла Андреевна, к.м.н., ассистент [Izabella A. Turlykova, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7935-0972>; Researcher ID: AAD-3776-2021; eLibrary SPIN: 7037-5949; e-mail: romabella@bk.ru

Ванжа Яна Евгеньевна, ассистент [Yana E. Vanzha, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1482-5930>; Researcher ID: AAE-7710-2021; eLibrary SPIN: 2951-2423; e-mail: vanzha.ye@staff.sgm.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.03.2022. Рукопись одобрена: 07.02.2023. Received: 10.03.2022. Accepted: 07.02.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дубошина Т.Б., Мещеряков В.Л., Капралов С.В., Якубенко В.В., Амиров Э.В., Турлыкова И.А., Ванжа Я.Е. История развития эндокринной хирургии в Саратове: профессор Мышкин К.И. — основатель школы эндокринной хирургии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 42-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12722>

TO CITE THIS ARTICLE:

Duboshina TB, Meshcheryakov VL, Kapralov SV, Yakubenko VV, Amirov EV, Turlykova IA, Vanzha YE. The history of the development of endocrine surgery in Saratov: professor Myshkin K.I. is the founder of the school of endocrine surgery. *Endocrine surgery*. 2023;17(1):42-47. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12722>

ПАМЯТИ БОНДАРЕНКО ВЛАДИМИРА ОЛЕГОВИЧА (07.06.1960–15.08.2022)



© И.В. Ким*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

IN MEMORY OF VLADIMIR O. BONDARENKO (07.06.1960–15.08.2022)

© Ilya V. Kim*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia



Рисунок. Бондаренко Владимир Олегович

15 августа 2022 года на 63-м году ушел из жизни заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России — Бондаренко Владимир Олегович.

В.О. Бондаренко родился 7 июня 1960 года в городе Стрый Львовской области. Окончив в 1984 году Львовский государственный медицинский институт, с отличием про-

шел интернатуру по хирургии в ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Будучи интересующимся и активным человеком, с 1985 года его основными интересами стали вопросы эндокринной хирургии.

В.О. Бондаренко разработал и внедрил методики комплексной оценки состояния органов эндокринной системы, собственные типы операций при различных заболеваниях щитовидной железы с обязательной визуализацией возвратного гортанного нерва и околощитовидных желез.

Хирургическая активность профессора В.О. Бондаренко охватывала весь спектр эндокринной патологии: заболевания щитовидной и околощитовидных желез, опухоль надпочечников, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, а также хирургические заболевания при сочетанной эндокринной патологии.

В.О. Бондаренко — автор 15 изобретений, 196 печатных работ, в том числе 7 монографий. Член редколлегии журналов «Ультразвуковая диагностика», «Эндокринная хирургия», «Московский хирургический журнал», Член Российского общества хирургов им. Н.И. Пирогова, Российской ассоциации эндокринологов, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Ассоциации клинических цитологов России, Эксперт Американского биологического института по проблемам эндокринной хирургии. Руководитель 2 докторских и 14 кандидатских диссертаций. Лауреат серебряной медали ВДНХ СССР.

Ушел из жизни талантливый хирург, многогранный человек, надежный друг и мудрый учитель. Светлая память о Владимире Олеговиче Бондаренко сохранится в сердцах всех, кто его знал.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким И.В. Памяти Бондаренко Владимира Олеговича (07.06.1960–15.08.2022) // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12802>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim I.V. In memory of Bondarenko Vladimir Olegovich (07.06.1960–15.08.2022). *Endocrine surgery*. 2023;17(1):48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12802>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(1):48

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12802>

Endocrine surgery. 2023;17(1):48



